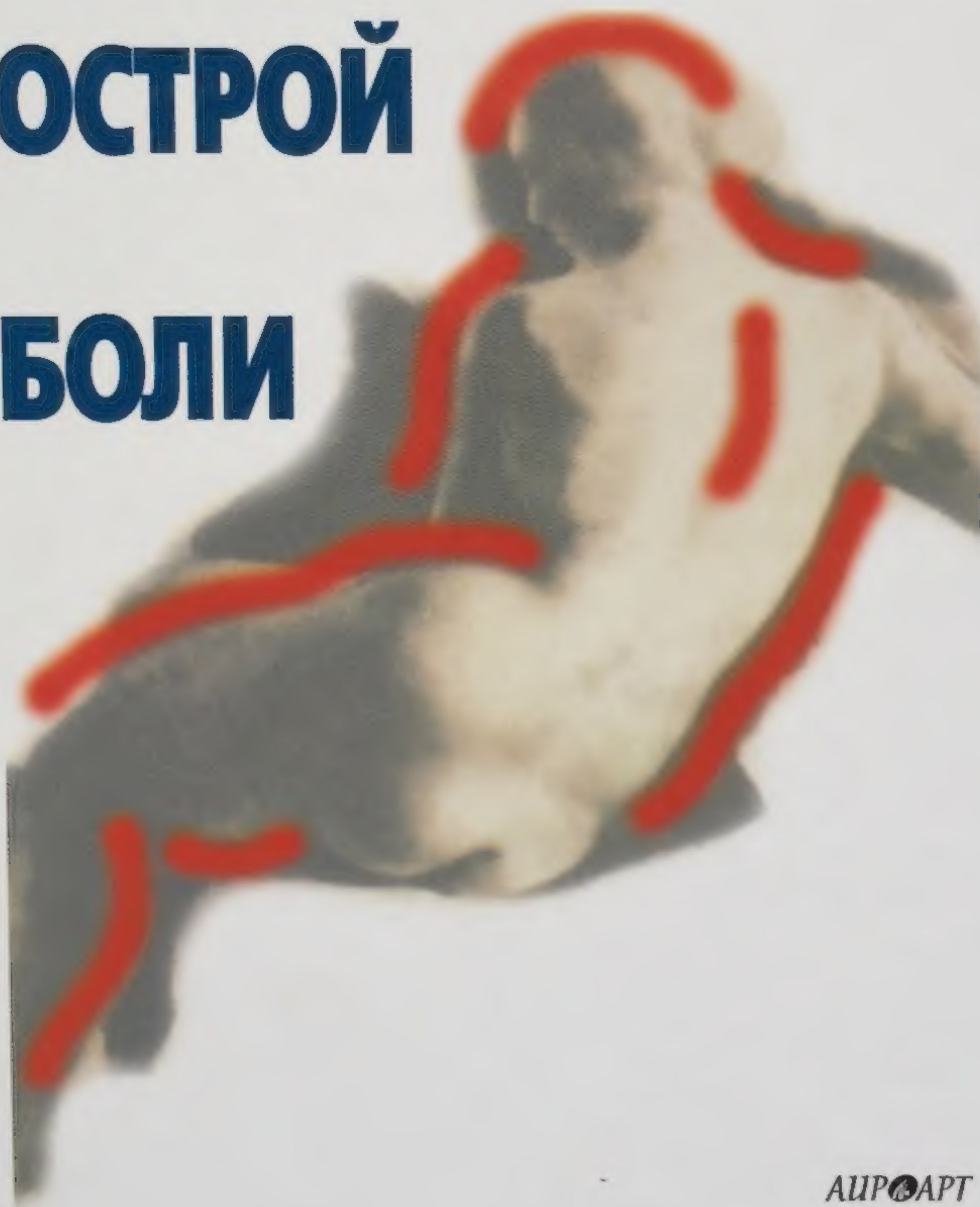


Р.Н. Лебедева, В.В. Никода

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОСТРОЙ

БОЛИ



АИР[®]АРТ

P.

Q

C

E

Р.Н. Лебедева, В.В. Никода

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОЙ БОЛИ

Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. —
М.: Издательство “Аир-Арт”, 1998. — 184 с.: ил. —
ISBN 5-89177-012-1

В предлагаемой монографии освещены современные методы фармакотерапии острой боли в клинике и в условиях оказания скорой и неотложной медицинской помощи. Рассмотрены клинические аспекты дифференцированного применения опиоидных и неопиоидных анальгетиков в лечении острой боли. Приведен собственный опыт применения нового эффективного метода обезболивания — контролируемой пациентом анальгезии (Patient-Controlled Analgesia).

Предназначена для врачей терапевтов, хирургов, анестезиологов и реаниматологов, врачей скорой и неотложной медицинской помощи, может служить пособием для клинических ординаторов, аспирантов, интернов, обучающихся по этим специальностям.

ISBN 5-89177-012-1

© Лебедева Р.Н.,
Никода В.В., 1998.

Оглавление

Предисловие	3
Список сокращений	6
Глава 1. Опиоидные аналгетики	7
1.1 Современное состояние проблемы фармакотерапии острой боли	7
1.2 Дифференцированный подход к клиническому применению бупренорфина, налбуфина, буторфанола и трамадола	18
1.2.1 Сравнительная оценка обезболивающей эффективности.....	18
1.2.2 Сравнительная оценка влияния опиоидных аналгетиков на легочную вентиляцию и показатели метаболизма (PO_2 , BCO_2).....	21
1.2.3 Сравнительная оценка влияния опиоидных аналгетиков на системную гемодинамику.....	27
1.2.4 Оценка переносимости бупренорфина, буторфанола, налбуфина и трамадола. Нежелательные явления	39
Глава 2. Нестероидные противовоспалительные и другие ненаркотические аналгетики в лечении острой боли	44
Глава 3. Контролируемая пациентом аналгезия	76
3.1 Основные преимущества метода по сравнению со стандартными схемами назначения аналгетиков.....	76
3.2 Методика проведения	82
3.3 Сравнительная оценка применения опиоидных аналгетиков методом КПО.....	90
3.4 Безопасность метода КПО. Нежелательные эффекты	113
3.5 КПО неопиоидными аналгетиками.....	116
Глава 4. Фармакотерапия острой боли в условиях оказания скорой и неотложной медицинской помощи	121
4.1 Современное состояние проблемы.....	121
4.2 Результаты исследований при обезболивании трамadolом, налбуфином, бупренорфином, морфином и метамизолом	123
Заключение	167
Приложение. Перечень основных аналгетических средств для парентерального применения, доступных в РФ	172
Список литературы	173

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фундаментальные открытия патофизиологических механизмов боли явились мощным стимулом в создании новых обезболивающих средств, оригинальных форм и способов их применения. Тем не менее, несмотря на значительное количество методов медикаментозного и немедикаментозного обезболивания, терапия острой боли остается актуальной проблемой (Б.В. Петровский, 1980; В.А. Михайлович, Ю.Д. Игнатов, 1990; Н.А. Осипова, 1994; Р.Н. Лебедева, 1994; Н.Н. Малиновский, 1996; R.L. Wolman, J.H. Shapiro, 1991). На протяжении последних 10-15 лет фармакотерапия боли ежегодно представляет тему для дискуссий на Международных и Европейских конгрессах, посвященных исключительно вопросам изучения боли и обезболивания.

Проблема фармакотерапии острой боли в раннем послеоперационном периоде стоит особенно остро. R.L. Wolman, J.H. Shapiro (1991), представляя результаты исследований многих авторов, показывают, что из 53 млн ежегодно производимых в США хирургических вмешательств в 33-75% случаев пациенты жалуются на среднюю и сильную по интенсивности боль, несмотря на проводимую обезболивающую терапию (A.E. Pflug, J.J. Bonica, 1977; F.L. Cohen, 1980; K. Sriwankul, et al, 1983; P.P. Raj, 1986; L.J. Lutz, T.J. Lamer, 1990). За последние несколько десятилетий данный факт подтверждается многими публикациями, описывающими личный опыт врачей, которым были выполнены хирургические операции. Некоторые работы опубликованы в специализированных анестезиологических и медицинских журналах общего профиля. В большинстве обзорных материалов, посвященных рассматриваемой проблеме, авторы указывали на неадекватность проводимой обезболивающей терапии у больных в послеоперационном периоде. Согласно данным J.J. Bonica (1988), из 75 млн американцев, ежегодно получающих травму, у одной трети имеет место болевой синдром средней или сильной интенсивности.

Важными клиническими аспектами исследований многих авторов является изучение причин неадекватного обезболивания, разработка методов, повышающих качество обезболивания, проведение сравнительного изучения эффективности, безопасности, переносимости новых анагетических средств в клинике и в условиях оказания экстренной догоспитальной медицинской помощи.

Получение новых лекарственных средств — представителей НПВП с сильными анагетическими свойствами, с возможностью их внутривенного введения заставляет пересматривать тактику лечения острого болевого синдрома. Сегодня эти анагетики могут рассматриваться не только в качестве адьюванта, но и претендовать на место основного обезболивающего средства. Подобная тактика дает возможность сократить расход наркотических анагетиков без снижения качества анагезии.

В представленной монографии рассматриваются варианты фармакотерапии острой боли с применением современных анагетических средств и новых методов их введения как в условиях клиники, так и на догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи.

В книге большое внимание уделено лечению острой послеоперационной боли. Приводятся собственные данные и результаты других исследователей по сравнительной оценке эффективности анагетиков различных групп — полных и частичных агонистов, агонист-антагонистов, нестероидных противовоспалительных препаратов. При этом рассматривается их влияние на кровообращение, легочную вентиляцию и метаболизм.

На основе разработанного дифференцированного подхода в выборе анагетиков выделены обезболивающие средства, применение которых наиболее оправдано в терапии острой боли в условиях стационара и на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Показано, что применение препаратов из группы НПВП, обладающих сильным анагетическим действием, улучшает в послеоперационном периоде качество обезболивания: увеличивает частоту достижения хороших результатов обезболивания, на 30-50% уменьшает потребность в опиоидных анагетиках, снижает частоту и характер нежелательных эффектов.

Для лечения острой и хронической боли различной этиологии все большее признание у клиницистов во всем мире

получает метод контролируемой пациентом аналгезии (Patient-Controlled Analgesia).

На основе собственных исследований и данных литературы представлена сравнительная оценка эффективности контролируемой пациентом аналгезии. Для проведения этого метода обезболивания рекомендованы оптимальные анальгетики, режимы их введения. В целях повышения безопасности больных и эффективности фармакотерапии данным методом обоснована необходимость сочетанного применения опиоидных анальгетиков и НПВП.

Авторы рады возможности выразить искреннюю признательность за помощь в работе сотрудникам отдела интенсивной терапии и реанимации РНЦХ РАМН — Е.С. Третьяковой, Т.П. Зюляевой, Н.И. Чаусу, Р.Б. Маячкину, О.В. Русиной, Ю.М. Михайлову, профессору А.А. Еременко, профессору Л.И. Винницкому, а также главному специалисту центральной станции СНМП Москвы А.М. Сидорову, врачу СНМП М.П. Артамошиной. Искренне благодарим сотрудничавших с нами в разработке проблемы боли фирмы Грюненталь, Ф. Хофманн-Ля Рош.

Особую признательность мы приносим Т.Н. Кислухиной (РНЦХ РАМН) за выполнение статистической обработки представленного материала.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
АДсист. — систолическое артериальное давление
АДдиаст. — диастолическое артериальное давление
АДср. — среднее артериальное давление
БД — болюсная доза
ВСО₂ — выделение СО₂
ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров
ДК — дыхательный коэффициент
ДЛА ср. — среднее давление в легочной артерии
ДПП ср. — среднее давление в правом предсердии
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ИУРЛЖ — индекс ударной работы левого желудочка
ИУРПЖ — индекс ударной работы правого желудочка
КА — катехоламины
КОС — кислотно-основное состояние крови
КПО — контролируемое пациентом обезболивание
КТФК — кислородотранспортная функция крови
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
ЛИ — локаут интервал
МВЛ — минутная вентиляция легких
МКК — малый круг кровообращения
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НД — начальная доза
НС — нестабильная стенокардия
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКН — острая коронарная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ПИ — постоянная инфузия
ПО₂ — потребление кислорода
СИ — сердечный индекс
УИ — ударный индекс
ФБС — фибробронхоскопия
ХЗЛ — хронические обструктивные заболевания легких
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЧД — частота дыхания

ГЛАВА 1

ОПИОИДНЫЕ АНАЛГЕТИКИ

1.1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОЙ БОЛИ

Опиоидные анальгетики¹ остаются основной группой лекарственных средств, применяемых для лечения острой боли. Благодаря высокой эффективности по сравнению с другими обезболивающими лекарственными средствами опиоидные анальгетики наиболее часто применяются у пациентов с болевым синдромом травматического, ишемического характера, у больных со злокачественными новообразованиями, а также в послеоперационном периоде (А.П. Голиков, 1994; Р.Н. Лебедева, 1994; Н.А. Осипова, 1994; J.B. Forrest, F. Camu 1993). Возросшие требования клиницистов по созданию высокоэффективного анальгетика с достаточной терапевтической широтой, незначительным перекрестным взаимодействием с другими лекарственными средствами, и минимумом побочных действий привели к появлению ряда новых препаратов, различающихся анальгетической активностью, фармакодинамическими свойствами, влиянием на функции жизненно важных систем организма (см. схему на стр. 9).

Исходя из различного взаимодействия опиоидов с той или иной из субпопуляций опиоидных рецепторов: μ , κ , δ , σ (E. Freye, 1987), опиоидные анальгетики разделяются на следующие 4 группы.

Полные агонисты опосредуют анальгетический эффект путем связывания с μ -опиоидными рецепторами. К их числу относятся: фентанил, альфентанил, суфентанил, ремифентанил, морфин, пиритрамид, мепиридин, промедол, просидол, кодеин, омнопон, трамадол. Последний дополнительно обладает неопиоидной анальгетической активностью, ингибируя

¹ Согласно решению терминологической комиссии АМН СССР следует применять термин "аналгезия" вместо "анальгезия" — опубликовано в журнале "Анестезиология и реаниматология", № 3, 1986 г.

серотонин-норадреналинергические механизмы передачи болевой импульсации (R.B. Raffa et al., 1992). Полные (синоним — чистые) агонисты при связывании в основном с μ -опиоидными рецепторами вызывают их активацию, что приводит к развитию максимального аналгетического эффекта.

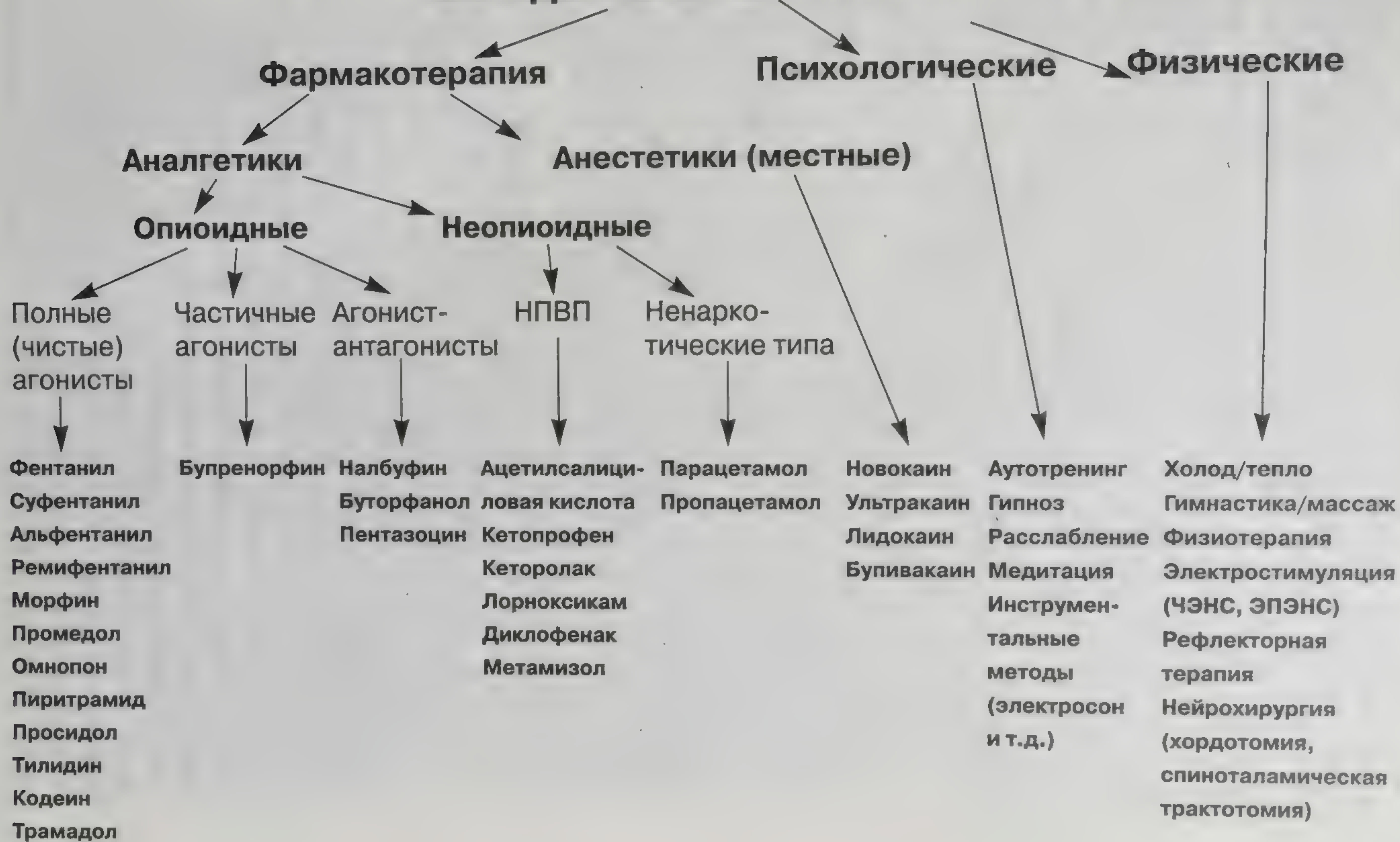
Частичный агонист (бупренорфин) слабее активировывает μ -опиоидные рецепторы, вызывая лишь их частичные конформационные изменения (О.Н. Чиченков, 1994; E. Freye, 1995).

Агонист-антагонисты связываются преимущественно с κ -опиоидными и блокирует μ -опиоидные рецепторы. Представителями этой группы являются: пентазоцин, буторфанол, налбуфин (D.R. Jasinski, 1984; E. Freye, 1987; M. Wood, 1990).

Полный антагонист (наллоксон) при связывании с опиоидными рецепторами не активировывает, а блокирует их, устраняя эффекты агонистов.

В клинической практике многих стран мира, в том числе и в России, за последнее десятилетие нашли широкое применение опиоидные анальгетики, обладающие смешанным типом действия, проявляющие одновременно свойства агониста (например к μ - или κ -опиоидным рецепторам) и антагониста (к μ -рецепторам). K.A. Lehman, et al. (1987), изучая проблему обезболивания в ФРГ в 188 медицинских учреждениях, отмечают, что наиболее частым способом послеоперационного обезболивания является системное введение анальгетиков, практически половина из которых — опиоидные. Среди них наиболее распространенными анальгетиками являлись: пиритрамид (28%), бупренорфин (24%), пентазоцин (20%), петидин (13%). По данным P. Evans, 1989 (Великобритания), в послеоперационном периоде среди группы опиоидов наиболее часто применяются бупренорфин, налбуфин. В России в отделениях интенсивной терапии и реанимации, в практике бригад врачей скорой и неотложной медицинской помощи (СНМП) широко используются "традиционные" наркотические анальгетики (промедол, омнопон, морфин), которые не всегда оказываются достаточно эффективными в лечении острой боли. Кроме того "классический" анальгетик морфин трудно признать идеальным в связи с его способностью угнетать дыхание, моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), влиять на сфинктер Одди, вызывать тошноту, рвоту, привыкание и зависимость (Н.А. Осипова., 1994, E. Freye, 1995).

МЕТОДЫ ОБЛЕГЧЕНИЯ БОЛИ



Рассмотрим наиболее важные с клинической точки зрения современные опиоидные аналгетики.

Бупренорфина гидрохлорид — один из популярных препаратов для послеоперационного обезболивания за рубежом (P.J.D. Evans, 1989; E. Freye, 1995), известный в России как темгезик, норфин, анфин, нопен, нопан, торгезик, сангезик, бупренекс. Бупренорфин находит широкое применение для обезболивания в онкологии (Н.А. Осипова, В.В. Петрова, Г.А. Новиков и соавт., 1992), кардиологии (W.S. Hills et al., 1984), травматологии (J. De Castro et al., 1982), анестезиологии (M. Adt et al., 1982; J. De Castro et al., 1982), урологии (A. Ikeda, et al., 1991). Бупренорфин относится к частичным агонистам μ -опиоидных рецепторов, одновременно являясь антагонистом κ -рецепторов (J.D. Leander, 1988).

Бупренорфин, синтезированный в 1966 г. фирмой "Reckitt and Colman" является высоколипофильным полусинтетическим производным тебаина (M.S. Mok, M. Lippman, S.N. Steen, 1981). Наличие в структуре бупренорфина N-бутильной группировки в положении C7, придающей ему сходство с энкефалинами, определяет его сильное и длительное болеутоляющее действие (M.A. Freedman, 1986). По данным большинства авторов бупренорфин по аналгетической активности превосходит морфин в 30–40 раз (A.B. Dobkin, 1977; E. Freye, 1995). Разовая доза бупренорфина составляет при внутримышечном и внутривенном применении 0,3–0,6 мг, при сублингвальном 0,2–0,4 мг.

Говоря об эквивалентных дозах, следует отметить, что 0,3 мг бупренорфина соответствует 0,12 мг фентанила, 10 мг морфина, 10 мг омнопона или 40 мг пентазоцина (M.S. Mok, M. Lippman, S.N. Steen, 1981; J. De Castro, S. Andrien, 1982). Однако многие авторы подчеркивают, что бупренорфин в дозе 0,3 мг показал себя более эффективным аналгетиком, чем морфин в дозе 10 мг (D.W. Green, 1985; A. Reidra, 1989). Так, E. Salvi et al. (1986), сравнивая аналгетическую эффективность бупренорфина и морфина, показали, что интенсивность боли после введения препарата через 2 час после операции была ниже в группе больных, получавших бупренорфин, на 21,8%. После повторного введения разница становилась еще более выраженной: у 40,5% пациентов, которых обезболивали бупренорфином, интенсивность боли была значительно меньше по сравнению с теми, кому вводился морфин. По данным J. De Castro

et al. (1982), полученным на основании применения бупренорфина более чем у девяти тысяч больных, адекватное обезболивание у 92% больных было достигнуто через 2 час. после инъекции и у 90% больных через 4 час. после введения бупренорфина. J. Nelles et al., (1995) указывает, что 97% больных, получавших бупренорфин в послеоперационном периоде, были довольны его аналгетическим эффектом. R.D. Quellette (1989) отмечает, что хорошее и очень хорошее обезболивание имело место у 46% пациентов, получавших бупренорфин. Как и для агонист-антагонистов, для бупренорфина характерно наличие аналгетического эффекта "потолка", т.е. при увеличении дозы препарата более 1,2 мг/70 кг массы тела обезболивающее действие препарата не возрастает (J. De Castro, S. Andrien, 1982).

Бупренорфин характеризуется высокой биодоступностью, составляющей при внутримышечном введении 70–100%, при сублингвальном применении — 50%, а также большой продолжительностью действия, незначительным воздействием на сердечно-сосудистую и дыхательную системы (J. De Castro, S. Andrien, 1982). Важное преимущество препарата — возможность его применения в различных формах (внутримышечное, внутривенное, сублингвальное). Появились сообщения о применении бупренорфина в форме назального спрея (J. Eriksen, N.H. Jensen, M. Kamp-Jensen, et al., 1989). По образному выражению J.D. Evans (1989), этот препарат является "мостом над пропастью", разделяющим аналгетики, применяемые лишь парентерально, и аналгетики, вводимые другими путями.

Несмотря на то, что бупренорфин отличается высокой липофильностью и быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, для него характерно медленное связывание с рецепторами. Действие препарата начинается при внутривенном введении через 10–15 мин, при внутримышечном введении через 15–30 мин, а при сублингвальном применении через 25–35 мин (табл.1). Высокое сродство и длительное связывание бупренорфина с μ -опиоидными рецепторами, замедленная кинетика его освобождения ведут к большой продолжительности действия (до 6–8 час). Так, P.S. Barie et al. (1987) отмечает, что у 24,3% пациентов продолжительность аналгетического действия бупренорфина составляла более 8 часов.

Отличительной особенностью бупренорфина является его высокое сродство к μ -опиоидным рецепторам (E. Freye, 1995). Вследствие этого депрессия дыхания, вызванная бупренорфином, лишь частично устраняется высокими дозами конкурентного антагониста налоксона (W.R. Martin, 1979; M.J. Rance, 1979). В этих случаях рекомендуется применение центрального аналептика доксапрама. В литературе описан случай применения налоксона в дозе 16 мг (!) при передозировке бупренорфина (J.M. Orwin, 1977). Даже при использовании у пациента столь высокой дозы налоксона полностью устранить депрессию дыхания, вызванную бупренорфином, не удалось. В то же время T.J. Gal (1989) описал успешное применение налоксона в дозе 5–10 мг для устранения депрессии дыхания, вызванной бупренорфином.

Основными путями инактивации бупренорфина являются метаболизм в печени и экскреция с желчью. Метаболиты бупренорфина — продукты его конъюгации с глюкуронидом и норбупренорфин. Экскреция бупренорфина осуществляется на 68% с калом (в основном неизмененный бупренорфин) и на 27% с мочой (в основном продукты метаболизма бупренорфина). Клиренс бупренорфина составляет 900–1200 мл/кг/мин (J. De Castro, S. Andrien, Boogarts, 1982).

В литературе содержатся противоречивые сведения о влиянии бупренорфина на функцию дыхания. Большинство авторов отмечают угнетающее действие бупренорфина на дыхание, что выражается в снижении минутного объема дыхания, частоты дыхания, увеличения $paCO_2$ (A.B. Dobkin, 1977; P.J. Hoskin, G.W. Hauks, 1991). Степень угнетения дыхания, представленная авторами, различается весьма существенно. Для бупренорфина, в отличие от полных агонистов μ -опиоидных рецепторов, характерно наличие эффекта "потолка": при достижении определенной дозы препарата дальнейшее увеличение дозы не ведет к усилению депрессии дыхания (J.D. Bovill, 1987). P.J. Hoskin, G.W. Hauks (1991) отмечают, что депрессия дыхания, вызванная бупренорфином, менее выражена, чем у морфина. M. Rabinov et al. (1987) считают, что депрессия дыхания при применении бупренорфина соответствует депрессии дыхания, вызываемой морфином. E. Freye (1995) высказывает мнение, что депрессия дыхания, после применения бупренорфина более выражена, чем при применении морфина. В исследованиях, проведенных K. Budd (1981), который применял высокие дозы бупренорфина для

послеоперационной аналгезии, не обнаружено влияния бупренорфина на дыхание. Некоторые другие авторы также не обнаружили угнетающего действия бупренорфина на дыхание (Tashiro et al, 1982 ; S. Grill et al., 1989). Эти противоречивые данные диктуют необходимость исследования влияния бупренорфина на систему дыхания.

Данные различных авторов о влиянии бупренорфина на гемодинамику также весьма противоречивы. M. Adt et al. (1982) не выявили изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного индекса (СИ), артериального давления (АД) и давления в легочной артерии (ДЛА) после внутривенного применения 0,3 мг бупренорфина у 17 больных, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования. Авторы делают заключение о том, что бупренорфин вследствие его минимального влияния на гемодинамику может с успехом применяться у больных с поражением коронарных артерий. S. Grill et al. (1989) также не обнаружили достоверных изменений параметров гемодинамики после применения бупренорфина.

Большинство же авторов описывают незначительное снижение ЧСС и АД после применения этого препарата (C. Devaux, et al., 1976; M.J. Hayes, 1979). M. Albrecht et al. (1986), после внутривенного применения 0,3 мг бупренорфина у 20 пациентов в возрасте 51–75 лет, оперированных по поводу аневризмы аорты, обнаружили на 10–20 минутах достоверное снижение ДЛА, ОПСС на 10 %, которые к 30 минуте возвращались к исходным значениям. По мнению этих же авторов, подобная динамика является положительным моментом, так как приводит к снижению постнагрузки. C. Devaux et al. (1976) указывают на резкое снижение ДЛА на 28,8% после внутривенного введения 0,3 мг бупренорфина во время проведения наркоза. S. Pierenbrock et al. (1983), применяя бупренорфин в послеоперационном периоде у больных, оперированных на нижних конечностях по поводу их травматического повреждения, отметили повышение среднего ДЛАСр на 12%, которое, впрочем, оставалось в пределах нормы. При этом не отмечалось изменений ОПСС. Ph. Weiss et al. (1988) считают применение бупренорфина альтернативой морфину при остром инфаркте миокарда. С.А. Сечи et al. (1988), применившие бупренорфин при остром инфаркте миокарда, отметили при этом снижение ОПСС на 12% и увеличение СИ на 9,3%. Аналогичные результаты

получены P. Sganzerla et al. (1987). Оба автора делают вывод, что бупренорфин можно применять у больных с несложненным инфарктом миокарда без явлений сердечной недостаточности. Бупренорфин в отличие от морфина не вызывает спазм сфинктера Одди.

Таким образом влияние бупренорфина на функцию дыхания и кровообращения, характер и частоту развития нежелательных явлений нуждается в дальнейших исследованиях.

Трамадола гидрохлорид (трамал) является анальгетиком, опосредующим обезболивающий эффект как через μ -опиоидные рецепторы, так и путем ингибирования норадрен- и серотонинергического механизма передачи болевой импульсации (R.B. Raffa et al., 1992). Трамадол быстро всасывается в ЖКТ, начало действия при энтеральном (таблетки, капсулы) введении наступает на 30–60 минутах, при приеме кап-пель действие разивается значительно быстрее.

У человека биотрансформация препарата осуществляется в основном печенью через О-диметилирование и конъюгацию продуктов О-диметилирования. Основным путем выведения трамадола и его 11 метаболитов является экскреция почками (90%) и частично через билиарный тракт. Период полувыведения трамадола из организма составляет 5–6 час.

Являясь опиоидным и рецептурным, трамадол не относится к контролируемым и учитываемым морфиноподобным лекарственным средствам. Большое преимущество трамадола по сравнению с другими опиоидными анальгетиками — широкий выбор его лекарственных форм:

Лекарственные формы и разовые дозы трамадола гидрохлорида

Ампулы (для внутривенного, внутримышечного и подкожного введения)	50 мг в ампуле (1 мл) 100 мг в ампуле (2 мл)
Таблетированная	50 мг в таблетке
Таблетированная, пролонгированного действия	Таблетки по 100, 150, 200 мг
Капсулы	50 мг в капсуле
Капли	50 мг в 1 мл раствора
Свечи	100 мг

Трамадол положительно зарекомендовал себя в амбулаторной и клинической практике (Р.Н. Лебедева и соавт., 1989;

Н.А. Осипова 1992; А.А. Бунятян, 1993). По данным многих авторов, применяющих трамадол в травматологии и ортопедии, хирургии, онкологии, кардиологии, его эффективность варьирует от 66 до 94% (M. Cossmann et al., 1987, 1988; A. Anderson, 1994). Трамадол применяется в педиатрии в дозе 1–2 мг/кг массы тела (В.А. Михельсон, Л.Е. Цыпин, 1993).

Помимо применения трамадола в качестве аналгетика с 1989 г. он рутинно используется (хотя механизм этого действия остается неясным) для купирования мышечного тремора в ближайшем постнаркозном и послеоперационном периодах (Р.Н. Лебедева, В.В. Аббакумов, А.В. Бондаренко, 1989).

Буторфанола тартрат. Все большее значение в клинической практике приобретают агонист-антагонисты (см. табл. 1) (G. Smith, 1984). Буторфанола тартрат (стадол, бифорал) — синтетический аналгетик класса налорфин-циклозоцина (С.Е. Rosow, 1986). Период полувыведения буторфанола составляет около 3 час. При внутримышечном введении препарат начинает действовать через 15–30 мин, при внутривенном — практически сразу (табл.1). Буторфанол может применяться в виде интраназального спрея. При таком пути введения действие начинается через 15 мин и имеет продолжительность 4–5 час. Буторфанол и его метаболиты выделяются преимущественно почками.

Поскольку аналгетический эффект буторфанола опосредуется путем его взаимодействия с κ -опиоидными рецепторами, препарат оказывает незначительное депрессивное влияние на функцию дыхания, увеличение его дозы до 4 мг не усиливает опасность развития угнетения дыхания. В клинических исследованиях аналгетической эффективности показано, что буторфанол в дозе 2 мг внутримышечно обладает действием, эквивалентным морфину в дозе 10 мг. Единое мнение большинства авторов сводится к тому, что аналгетическая активность буторфанола в 5–7 раз выше морфина (А.Е. Dobkin et al., 1974, A. Del Pizzo, 1976).

Несмотря на многие положительные свойства препарата (низкий наркогенный потенциал, отсутствие влияния на тонус сфинктеров, моторику ЖКТ) широкое клиническое применение его ограничивается из-за неблагоприятного действия на центральную гемодинамику и прежде всего — на малый круг кровообращения. У больных с нормальной функцией левого желудочка возрастает СИ, увеличивается ДЛА, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС). Кроме то-

Опиоидные анальгетики не угнетают мозговую деятельность (Schmidt et al., 1987). Также ка-
чественным признаком развития при-
ема является отсутствие анальгетического
эффекта при приеме дозы морфина
10 мг/70 кг. Налбуфин сроден морфину
по активности. С.Л. Лавров, кардиохирург
г. Челябинска (Лавров, 1987). Другие
исследования (Freye, 1987) показывают
значительное снижение гемодинамических
показателей (СЛ, АД, ЧСС) после приме-
нения (потола) дозы налбуфина 30 мг/70 кг.
В то же время в литературе описаны
случаи передозировки налбуфина и дру-
гими опиоидными анальгетиками (Dudzaak
et al., 1982). На основании этих данных
можно сделать вывод, что налбуфин, трама-
дол и другие опиоидные анальгетики не
влияют на гемодинамику и функцию
сердца. В то же время, в литературе
указано, что налбуфин, трамадол и дру-
гие опиоидные анальгетики могут вызы-
вать угнетение дыхания, что может быть
особенно опасно при применении в соче-
тании с седативными средствами. В
этом случае необходимо быть особенно
осторожным при применении опиоидных
анальгетиков. В то же время, в литературе
указано, что налбуфин, трамадол и дру-
гие опиоидные анальгетики могут вызы-
вать угнетение дыхания, что может быть
особенно опасно при применении в соче-
тании с седативными средствами. В
этом случае необходимо быть особенно
осторожным при применении опиоидных
анальгетиков.

не угнетает мор-
1987). Также ка-
ческим анальге-
развития при
W.K. Schmidt е
Аналгетичес-
авторов, соос-
(E. Freye, 1987
тическая актив-
дозе морфина
Налбуфин с
намику. С. L. L
кардиохирург
раметров гем
ЦВД). Другие
яние гемодина-
et al., 1982). Р
чительное ст
после приме
значительно
значения (Р.
характерно
тической ак
дозы налбу-
ния ("потол
30 мг/70 кг
В то же в
ных рецепт
няться в сл
и другими
K. Dudzaak
На осно
ющей эфф
на, трамад
ния их вли
работан д
указанных
риоде, в т
левом син
лого возр

В то же время в некоторых рецептах рекомендуется в сочетании с другими препаратами применять К. Dudzaак. На основе имеющейся информации, трамал и другие препараты их влияния на работу указанных органов в период, в течение которого в левом синусе наблюдается возр



не угнетает моторику желудочно-кишечного тракта (E. Freye, 1987). Также как буторфанол, налбуфин является ненаркотическим аналгетиком и обладает крайне низкой степенью развития привыкания (D.R. Jasinski, P.A. Mansky, 1972; W.K. Schmidt et al., 1985).

Аналгетическая активность налбуфина, по данным разных авторов, составляет по сравнению с морфином 0,5-1 (E. Freye, 1987). Большинство авторов отмечают, что аналгетическая активность 10 мг налбуфина эквивалентна такой же дозе морфина (W.T. Beaver, 1978; R.R. Miller, 1980).

Налбуфин отличается минимальным влиянием на гемодинамику. C.L. Lake et al. (1982) при применении налбуфина у 14 кардиохирургических больных не обнаружили изменений параметров гемодинамики (АД, ЧСС, СИ, ИУРЛЖ, ДЛА, ДЗЛК, ЦВД). Другие авторы также подчеркивают стабильное состояние гемодинамики при применении налбуфина (N.R. Fahmy et al., 1982). R. Donadoni et al. (1988) отмечают, однако, незначительное статистически достоверное снижение АД и ЧСС после применения 20 мг налбуфина. Налбуфин вызывает незначительное угнетение дыхания, не имеющее клинического значения (Р.Н. Лебедева, 1992; В. Кау, 1986). Для налбуфина характерно наличие эффекта "потолка" в отношении аналгетической активности и влияния на дыхания — т.е. повышение дозы налбуфина не усиливает аналгезию и депрессию дыхания ("потолок" составляет по данным большинства авторов 30 мг/70 кг) (A. Romagnoli, A.S. Keats).

В то же время налбуфин является антагонистом μ -опиоидных рецепторов и, следовательно, может с успехом применяться в случаях угнетения дыхания, вызванных фентанилом и другими сильными опиоидами (M.R. Magruder et al., 1982; K. Dudzaak, 1984; M.R. Julien, 1985; E.K. Zsigmond et al., 1987).

На основе проведения сравнительной оценки обезболивающей эффективности опиоидных аналгетиков (бупренорфина, трамадола, налбуфина, буторфанола и морфина), изучения их влияния на кардиореспираторную систему нами разработан дифференцированный подход к назначению вышеуказанных аналгетиков у больных в послеоперационном периоде, в том числе с осложненным течением, при остром болевом синдроме различной выраженности у пациентов пожилого возраста.

1.2 ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ БУПРЕНОРФИНА, НАЛБУФИНА, БУТОРФАНОЛА И ТРАМАДОЛА

Несмотря на то, что наиболее популярными опиоидными анальгетиками в настоящее время продолжают оставаться морфин и промедол, в то же время все более широкое применение находят такие опиоиды, как бупренорфин, трамадол, буторфанол, налбуфин, (Р.Н. Лебедева 1994; Н.А. Осипова, 1994).

1.2.1 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Мы обобщили опыт обезболивания и обследования 421 больных, поступивших в отделение интенсивной терапии и реанимации РНЦХ РАМН после операций на сердце, магистральных сосудах, легких и бронхах, органах брюшной полости и забрюшинного пространства. Эффективность каждого из анальгетиков изучали в 1–3 сутки после хирургического вмешательства, при этом оценивали интенсивность болевого синдрома методом описательных определений (вербальная шкала): 0 — нет боли; 1 — слабая; 2 — умеренная; 3 — сильная (очень сильная) и анальгетическое действие препарата: 0 — отсутствие эффекта; 1 — слабое; 2 — удовлетворительное; 3 — хорошее; 4 — полное обезболивание. Анальгетики применялись преимущественно при умеренных и сильных (очень сильных) болях. Характеристика больных по группам в зависимости от примененного анальгетика представлена в табл.2.

Адекватное обезболивание при применении бупренорфина отмечено у 88 % больных, при применении налбуфина и морфина — соответственно у 76 и 78 % больных (рис.1). Трамадол оказался слабее ($p < 0,05$) бупренорфина даже с учетом применения эквивалентной дозы — 100 мг (1,4 мг/кг). Интенсивность боли в среднем по каждой группе достоверно не различалась с контрольной группой, где обезболивание проводилось морфином. Следует подчеркнуть, что при сильном болевом синдроме адекватное обезболивание имело место при применении бупренорфина у 82,4% больных, в то время как при применении трамадола, налбуфина,

буторфанола и морфина соответственно у 58, 62, 76 и 71 % пациентов. При умеренных болях после обезболивания налбуфином их интенсивность снизилась с 2 баллов до $1,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$)**, при сильных — с 3 до 1,9 балла.

Таблица 2. Характеристика больных по группам ($M \pm m$)

Аналгетик	Число больных, (м/ж)	Возраст, лет	Масса тела, кг	Применяемые разовые дозы	Средняя доза, мг/кг
Бупренорфин	83 (49/34)	53 ± 2	71 ± 2	Сублингвальная таблетка — 0,2 мг 0,3–0,6 мг — в/в; в/м	$0,006 \pm$ $0,0001$
Буторфанол	63 (41/22)	45 ± 2	72 ± 2	2 мг в/в; в/м	$0,028 \pm$ $0,003$
Налбуфин	92 (55/37)	51 ± 3	70 ± 2	20 мг в/в; в/м	$0,29 \pm$ $0,003$
Трамадол	152 (119/33)	46 ± 1	70 ± 1	100 мг в/в; в/м	$1,4 \pm$ $0,02$
Морфин	28 (26/2)	50 ± 5	70 ± 2	10 мг в/в; в/м	$0,13 \pm$ $0,002$

Неадекватное обезболивание при применении налбуфина или трамадола отмечалось в 2–2,5 раза чаще, чем при применении бупренорфина и составило соответственно 24, 27 и 12 %. Обезболивание морфином и буторфанолом было неэффективным у 22 и 19 % больных соответственно. Важно отметить, что полного устранения болевого синдрома не отмечалось ни в одном случае. Кроме того в каждой из рассматриваемых групп отмечались случаи неадекватного обезболивания (12–27%) после одноразовой инъекции аналгетика, что подтверждает актуальность проблемы обезболивания и необходимость создания новейших аналгетических средств и разработки оригинальных методов (например контролируемое пациентом обезболивание, КПО) и способов их применения (аэрозоль, наклейки и др.).

** Статистический анализ результатов был проведен в отделении автоматизированных информационных систем РНЦХ РАМН. Оценка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, а также по критерию знаков и критерию Вилкоксона для связанных выборок, chi-квадрат

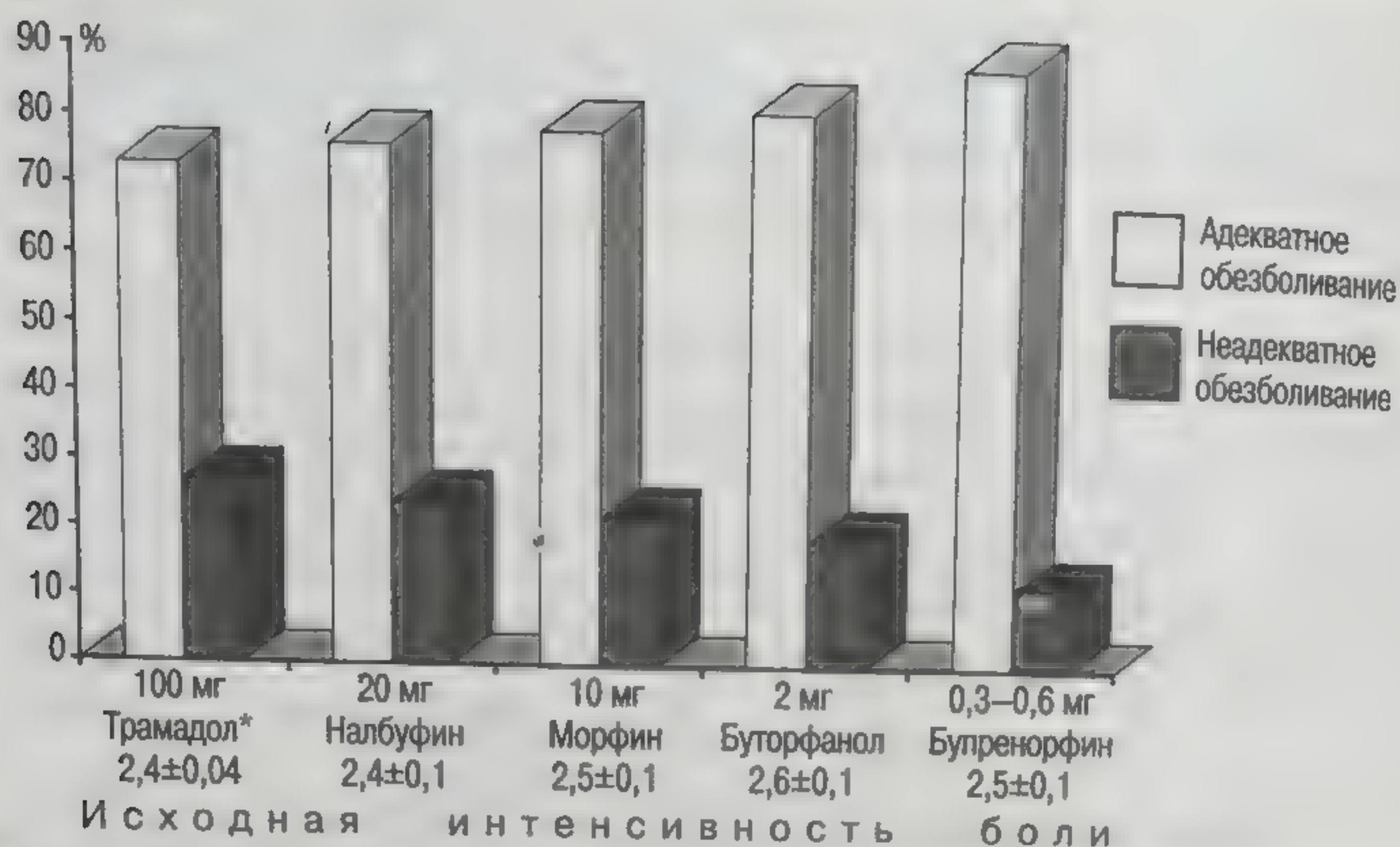


Рис. 1. Сравнение частоты адекватного обезбоживания при применении опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде

* Различие достоверно ($p < 0,05$, χ^2 -квadrat) при сравнении групп, где применяли трамадол и бупренорфин

Полученные результаты согласуются с данными Е. Freye (1995), отмечавшим, что бупренорфин является более эффективным анальгетиком, чем налбуфин и морфин. Наши результаты близки к данным, полученными J. De Castro et al. (1982), J. Nelles et. al. (1995), которые отмечают, что адекватное обезбоживание бупренорфином достигалось у 92 и 97 % больных соответственно. Однако хорошее и очень хорошее обезбоживание было достигнуто нами у большего числа пациентов (69%), чем это представлено у R.D. Quelette (1989) — 56 %. Длительность обезболивающего действия бупренорфина превышала таковую же у налбуфина, трамадола и морфина, составляя соответственно $6,1 \pm 0,7$; $4,5 \pm 0,75$; $4,4 \pm 0,63$ и $4,3 \pm 1,2$ час ($p > 0,05$). Длительность обезболивающего действия буторфанолола составила $3,8 \pm 1,5$ час.

Таким образом при болях сильной (очень сильной) интенсивности целесообразно применение бупренорфина, морфина, буторфанолола. Первый из них обладает продолжительным обезболивающим действием. В раннем послеоперационном периоде при болях средней интенсивности обезбоживание пациентов лучше начинать с введения трамадола, налбуфина. Последние менее эффективны при таких хирургических доступах, как торакофренолтомия, торакотомия.

П
го с
дуге
сле
жил
труд
пери
тико
срав
трам
тери
нем
боле
оннь

Ин
паци
досто
пред
для т
Разл
ния с
лива
явлен
ла их
мин.
мин,
Обез
(чере
то же
трама
легоч
ной к

1.2 АНА ПО

Хар
торов
дыхан
обусл

При выборе аналгетика наряду с интенсивностью болевого синдрома, характером оперативного вмешательства следует учитывать возраст пациента, наличие осложнений в послеоперационном периоде. Обезболивание пациентов пожилого и старческого возраста представляет определенные трудности, особенно в первые часы послеоперационного периода, когда сохраняется действие аналгетиков и анестетиков, примененных во время операции. Изучена и дана сравнительная оценка влияния бупренорфина, налбуфина и трамадола на МОД, кислотно-основной и газовый состав артериальной крови у пациентов пожилого возраста (в среднем 72 ± 2 г.), страдающих различными сопутствующими заболеваниями и имеющих повышенный риск послеоперационных осложнений.

Интенсивность болевого синдрома, на фоне которого у пациентов применяли аналгетики, не отличалась. Частота достижения адекватного обезболивания была сходной с представленными ранее данными (см. рис. 1) и составила для трамадола, налбуфина — 77 %, бупренорфина — 94 %. Различие в частоте достижения адекватного обезболивания среди пациентов пожилого возраста, которых обезболивали бупренорфином, налбуфином и трамадолом, не выявлено. При внутривенном введении налбуфина и трамадола их действие начинается соответственно через 5 и 10 мин. При этом интенсивность боли снижается через 30 мин, а максимально уменьшается — спустя 30–45 мин. Обезболивание бупренорфином развивается медленнее (через 30–60 мин), хотя эффект более продолжительный. В то же время препараты (бупренорфин, налбуфин, морфин, трамадол) существенно отличались по своему влиянию на легочную вентиляцию и КОС и газовый состав артериальной крови.

1.2.2 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛГЕТИКОВ НА ЛЕГОЧНУЮ ВЕНТИЛЯЦИЮ И ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА (PO_2 , $ВСО_2$)

Характерная особенность агонистов μ -опиоидных рецепторов (морфина, фентанила) — дозозависимое угнетение дыхания. Уменьшение легочной вентиляции может быть обусловлено снижением чувствительности дыхательного

центра к углекислоте и устранением психо-эмоционального компонента боли, развитием седативного эффекта, уменьшением гипервентиляции, часто сопровождающей боль. Нами исследовано влияние стандартных доз налбуфина, трамадола, буторфаноло, бупренорфина и морфина на минутную вентиляцию легких у больных в раннем послеоперационном периоде. У 54 больных, находящихся на спонтанной вентиляции воздухом, проводилась оценка функции дыхания и метаболизма с помощью монитора Deltatrak MBM-100 фирмы Datex. При этом регистрировались минутная вентиляция легких (МВЛ), потребление кислорода (PO_2), выделение углекислого газа (BCO_2), дыхательный коэффициент (ДК). Кислотно-основное состояние и газовый состав артериальной крови определялись на аппарате ABL-2, насыщение гемоглобина кислородом (HbO_2) — на аппарате Hemoximeter OSM-2.

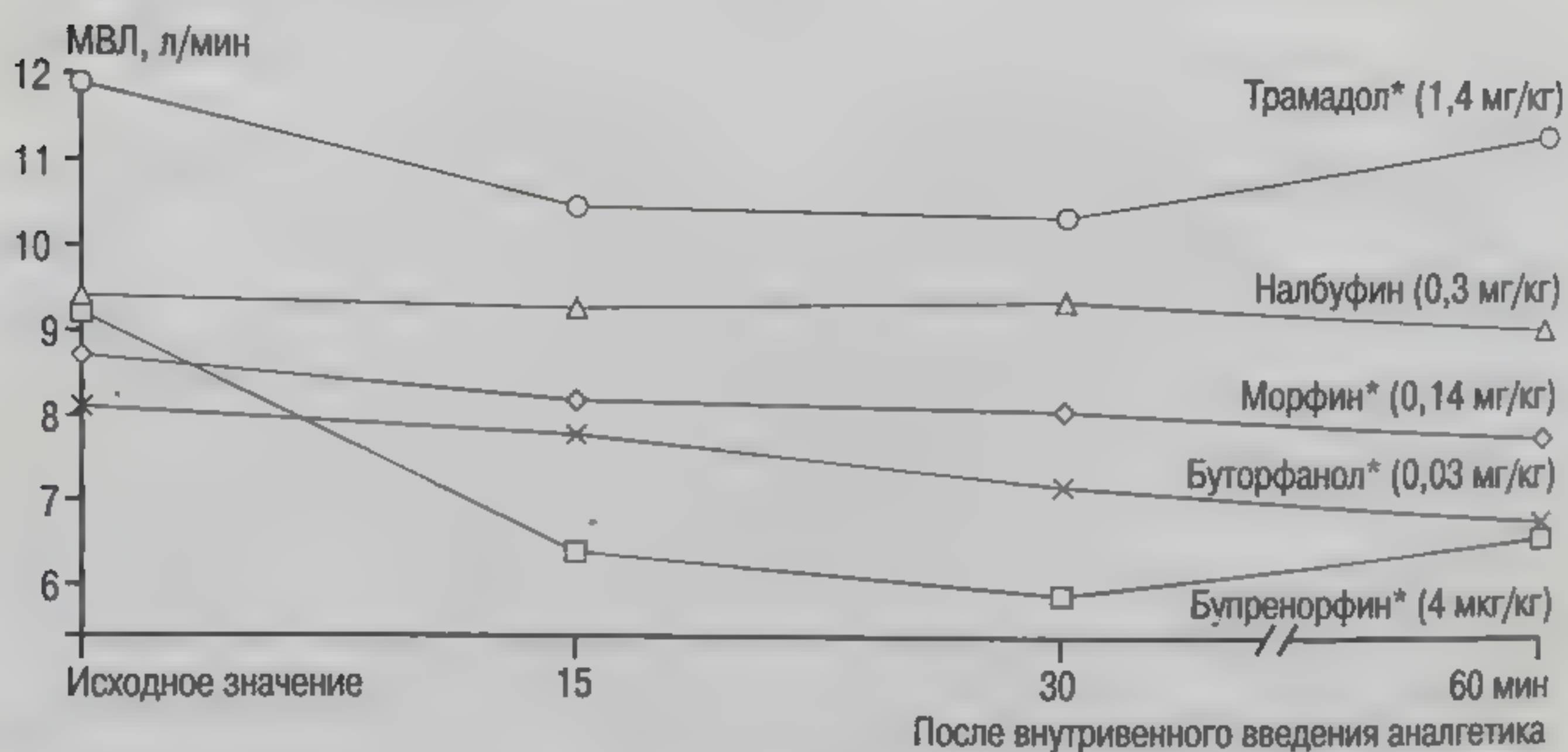


Рис. 2. Динамика минутной легочной вентиляции (МВЛ) при обезболивании различными опиоидными анальгетиками. * — достоверные изменения ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона

Наиболее отчетливое влияние на МВЛ, BCO_2 , PO_2 , газовый состав артериальной крови оказывают бупренорфин и морфин. Максимальные снижение МВЛ, потребления кислорода и выделения углекислого газа при применении бупренорфина в дозе 0,3 мг и морфина — 10 мг отмечались на 30–60 мин исследования. Обезболивание бупренорфином приводило к снижению МВЛ к 30 мин на 36%, BCO_2 — на 27%, PO_2 — на 20%, дыхательного коэффициента — на 12% (табл.3). При применении морфина снижение МВЛ на 10% имело место к 60 мин после введения препарата (рис.2), при этом к

Таблица 3. Сравнительная оценка влияния опиоидных анальгетиков (бупренорфина, морфина, налбуфина, буторфанол и трамадол) на легочную вентиляцию и метаболизм ($M \pm m$)

Параметр	Анальгетик	До инъекции	После инъекции через		
			10–15 мин	25–30 мин	55–60 мин
МВЛ, л/мин	Морфин	8,7±0,6	8,2±0,6	8,1±0,5	7,8±0,4*
	Бупренорфин	9,2±0,5	6,4±0,5	5,9±0,4 ** **	6,6±0,4
	Налбуфин	9,4±0,4	9,3±0,7	9,4±0,7	9,1±0,6
	Трамадол	11,9±1,1	10,5±0,9*	10,4±0,9*	11,4±1,1
	Буторфанол	8,1±0,4	7,8±0,6*	7,2±0,4*	6,8±0,4*
Выделение CO ₂ , мл/мин	Морфин	218±15	193±12*	190±12*	194±8,5*
	Бупренорфин	226±13,4	168±14*	167±13*	191±12*
	Налбуфин	223±13	212±16	225±15	213±14
Потребление O ₂ , мл/мин	Морфин	274±21	251±21*	242±18*	245±18*
	Бупренорфин	271±14	219±19*	216±16*	239±11
	Налбуфин	259±12	255±12	261±10	242±12
Дыхательный коэффициент	Морфин	0,8±0,03	0,8±0,03	0,8±0,03	0,8±0,05
	Бупренорфин	0,85±0,01	0,75±0,02*	0,77±0,02*	0,8±0,02
	Налбуфин	0,9±0,03	0,9±0,05	0,9±0,03	0,9±0,05

* изменение достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

** изменение достоверно ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим значением в контрольной группе.

20–25 мин исследования $paCO_2$ — $46 \pm 2,8$ мм рт.ст. не изменилось по сравнению с исходным значением — $45 \pm 3,4$ мм рт.ст. Максимальное снижение выделения углекислого газа и потребление кислорода отмечено к 30 мин и составили при применении морфина соответственно 13 и 12%. К 60 мин появлялась тенденция к возвращению этих показателей к исходному уровню (табл. 3).

Введение трамадола и буторфанола приводило к снижению легочной вентиляции на 10–15%, но при этом не отмечалось повышения $paCO_2$ в артериальной крови (см. рис.3).

Важным критерием безопасности применения того или иного анальгетика служит их влияние на МВЛ, кислотно-основной и газовый состав артериальной крови у пациентов пожилого возраста, обезболивание которых представляет определенные трудности. Им свойственны изменения интенсивности болевых ощущений, нарушения фармакокинетики препаратов, обусловленные уменьшением общего содержания воды в организме, повышением количества жировой клетчатки, снижением содержания альбумина в плазме крови, а также сопутствующие заболевания, их фармакотерапия и перекрестное взаимодействие лекарственных средств. Это далеко не полный перечень причин, влияющих на эффективность и безопасность обезболивающей терапии у пациентов пожилого возраста (R. Astuti, R. Pasero, 1994). В этой связи у 71 пациента пожилого возраста нами изучена возможность применения таких анальгетиков, как бупренорфин, налбуфин и трамадол.

Показано, что бупренорфин у больных пожилого возраста после внутривенного введения снижает выделение углекислого газа на 24%, потребление кислорода на 19% по сравнению с исходными показателями до инъекции. Снижение легочной вентиляции и метаболизма сопровождается уменьшением paO_2 на 10%, увеличением $paCO_2$ на 12% (табл. 4). Таким образом бупренорфин при его применении больным пожилого возраста вызывает значительное угнетение дыхания — уменьшение МВЛ на 30–36%, повышение $paCO_2$ на 10%, более выраженное, чем в контрольной группе больных, получивших морфин. Препарат следует с особой осторожностью применять не только у пациентов пожилого возраста, но и в ближайшие часы послеоперационного периода у больных, страдающих ожирением III–IV степени, хроническими обструктивными заболеваниями легких, особенно при ис-

ходно
для б
ваний
хания
на, яв

Таблицы
прено
раста

Парам

$paCO_2$

paO_2 , мм

pH

BE, мм

HbO₂, %

Прим
верные
фин: n=
средний

У па
дозе 2
го вли
(рис. 3
за анта
в блих
МВЛ в

ходно высоких значениях $paCO_2$. Следует подчеркнуть, что для бупренорфина характерно сильное и длительное связывание с рецепторами. Поэтому вызванная им депрессия дыхания лишь частично устраняется высокими дозами налоксона, являющегося антагонистом опиоидных рецепторов.

Таблица 4. Изменение показателей КОС крови под влиянием бупренорфина (0,3 мг) и налбуфина (20 мг) у больных пожилого возраста ($M \pm m$)

Параметр	Анальгетик	До инъекции анальгетика	Через 20–25 мин после внутривенной инъекции анальгетика
$paCO_2$, мм рт. ст.	Бупренорфин	$43,6 \pm 1,7$	$48,8 \pm 1,3^*$
	Налбуфин	$38,5 \pm 3,7$	$40,1 \pm 3,2$
	Морфин	$45 \pm 3,4$	46 ± 3
paO_2 , мм рт. ст.	Бупренорфин	$71 \pm 2,9$	$64 \pm 2,5^*$
	Налбуфин	$70,8 \pm 5,3$	$67,8 \pm 4,2$
	Морфин	$75 \pm 5,6$	$72 \pm 2,3$
pH	Бупренорфин	$7,4 \pm 0,01$	$7,36 \pm 0,01$
	Налбуфин	$7,4 \pm 0,02$	$7,39 \pm 0,02$
	Морфин	$7,39 \pm 0,02$	$7,39 \pm 0,02$
BE, ммоль/л	Бупренорфин	$1,8 \pm 1$	$1,7 \pm 1,2$
	Налбуфин	$-0,9 \pm 1,3$	$-0,9 \pm 1,2$
	Морфин	$1,9 \pm 0,5$	$2 \pm 0,6$
HbO ₂ , %	Бупренорфин	$90,5 \pm 3,3$	$88 \pm 4,6$
	Налбуфин	$92,4 \pm 1,6$	$91,5 \pm 1,0$
	Морфин	$94 \pm 1,3$	$95 \pm 1,7$

Примечание. Бупренорфин: $n=11$, средний возраст — $72,7 \pm 1,5$ г; достоверные различия параметров ($p < 0,05$) по сравнению с исходными; налбуфин: $n=10$, средний возраст — $76,4 \pm 3,4$ г.; контрольная группа (морфин), средний возраст — 50 ± 5 лет ($n=10$).

У пациентов пожилого и среднего возраста налбуфин в дозе 20 мг (0,3 мг/кг массы тела) не оказывает угнетающего влияния на МВЛ, газовый состав артериальной крови (рис. 3). Более того, в некоторых случаях, по-видимому из-за антагонистического действия, при введении налбуфина в ближайшие часы после поступления из операционной МВЛ возрастает.

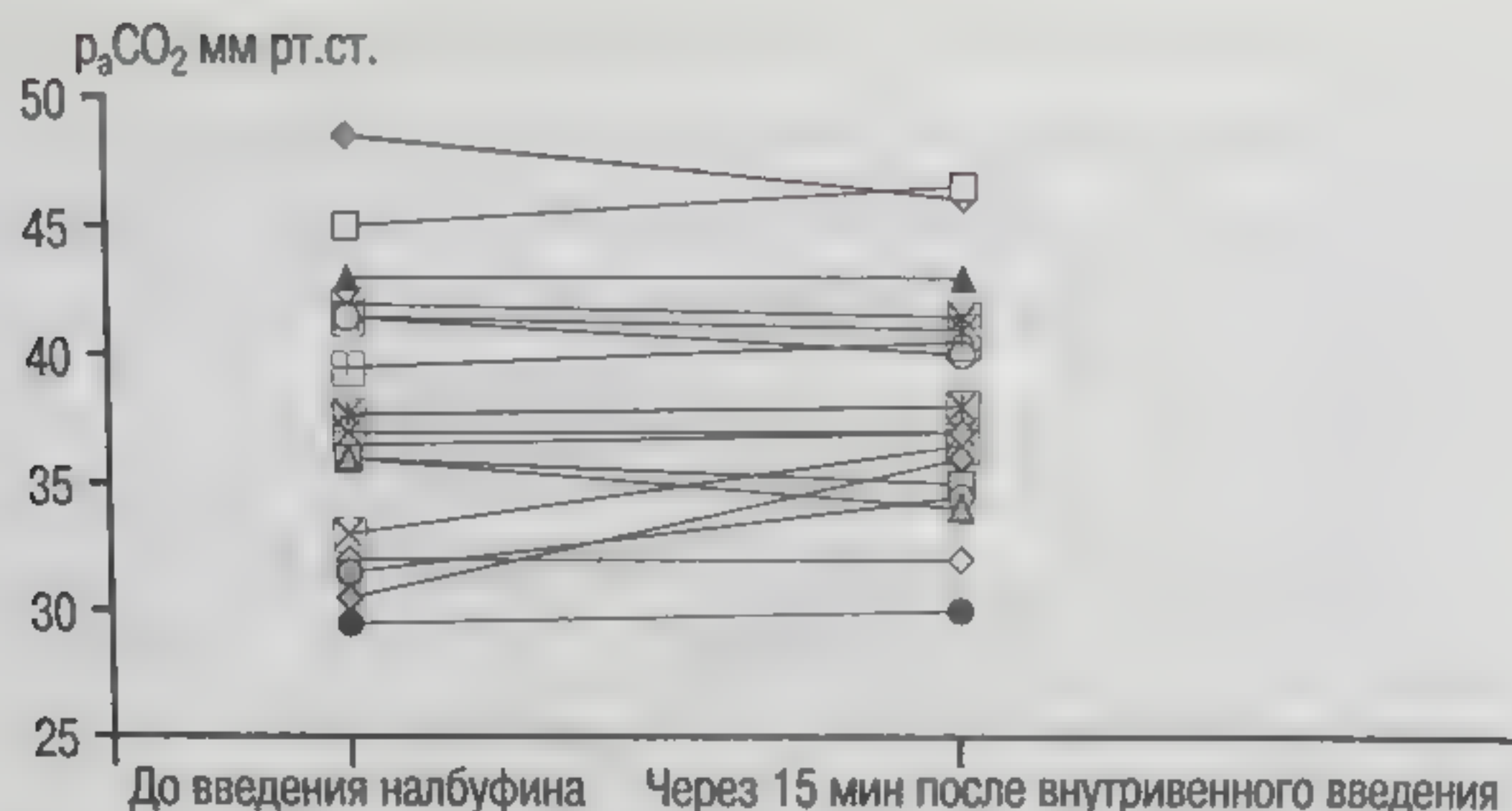


Рис. 3. Динамика $p_a\text{CO}_2$ у больных при внутривенном обезболивании налбуфином, 20 мг. Средние значения указанного показателя не изменялись

Полученные нами результаты подтверждают данные М. Adt et al. (1984), J. Bovill (1987), E. Freye (1995) об угнетающем влиянии бупренорфина на дыхание. Однако, P.J. Hoskin (1991) отмечал, что депрессия дыхания при применении бупренорфина менее выражена, чем при обезболивании морфином. В наших исследованиях не получено достоверных данных о том, что бупренорфин угнетает дыхание у пациентов среднего возраста и таким образом нет противоречия с результатами K. Budd (1981), S. Grill et al. (1989), не выявившими сколько-либо значимого влияния бупренорфина на дыхание. В то же время у пациентов пожилого возраста это свойство препарата нами отмечено и его следует учитывать при лечении острой боли в условиях клиники и на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи, когда возможности мониторинга жизненно-важных функций организма ограничены.

Изучение влияния бупренорфина, налбуфина и морфина на легочную вентиляцию, продукцию CO_2 и выделение O_2 у больных в зависимости от времени, прошедшего после операции, показало, что у пациентов, обследованных в первые часы после операции, когда еще сохраняется остаточное действие препаратов, применявшихся для проведения общей анестезии, уровень основного энергетического обмена, потребления кислорода, выделения углекислого газа и минутная вентиляция легких были на 15–20% ниже, чем у этих же больных, обследованных на 2–3 сутки после операции (Р.О. Петров, 1996).

Снижение перечисленных показателей у тех же больных под действием бупренорфина и морфина на 2–3 сутки после операции были более выраженными, чем в первые часы по-

сле их поступления из операционной. Это можно объяснить различным уровнем метаболизма в зависимости от времени, прошедшего после операции, остаточным действием аналгетиков и анестетиков в течение 12–18 час после операции. Свойство агонистов μ -опиоидных рецепторов "тормозить" метаболические процессы в организме, на наш взгляд, можно было бы применять у пациентов, находящихся на ИВЛ, в комплексной терапии субкомпенсированной (декомпенсированной) сердечно-легочной недостаточности, при повышенном или нормальном метаболизме. Антагонистическим действием налбуфина в отношении агонистов μ -опиоидных рецепторов (фентанил), применяемых интраоперационно, мы объясняем повышение потребления кислорода, выделения углекислого газа и легочной вентиляции у ряда больных, которым внутривенно в первые часы после операции применялся аналгетик.

Таким образом по влиянию на легочную вентиляцию и КОС артериальной крови наиболее безопасными аналгетиками являются налбуфин, трамадол. Применение бупренорфина небезопасно для больных пожилого возраста, пациентов с исходно повышенным значением $paCO_2$ (ХОЗЛ, синдром сонного апноэ).

1.2.3 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛГЕТИКОВ НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ

Критериями выбора того или иного опиоидного аналгетика являются не только интенсивность и длительность болевого синдрома, характер и объем оперативного вмешательства, возраст пациента, состояние респираторной функции легких. Не менее важный фактор, требующий внимания при назначении опиоидных аналгетиков — оценка состояния системы кровообращения. Общеизвестно влияние таких опиоидных аналгетиков, как промедол, морфин, фентанил на показатели системной гемодинамики, характеризующееся развитием гипотензии, особенно при гиповолемии, брадикардии, у пациентов пожилого возраста.

Мы изучили влияние трамадола (100 мг), налбуфина (20 мг), бупренорфина (0,3 мг) и буторфанолола (2 мг) на показатели системной гемодинамики. У 74 больных после операции на сердце и аорте в условиях ИК, находящихся на

ИВЛ (табл. 5), непосредственно перед инъекцией анальгетиков и на 30 и 60 мин после их введения регистрировали показатели АД сист., АД диаст. (прямое измерение), ЦВД, ЧСС. Сердечный выброс определяли методом разведения электроимпедансных индикаторов. По стандартным формулам рассчитывались следующие показатели центральной гемодинамики: СИ, УИ, ИУРЛЖ, ОПСС.

Таблица 5. Применение опиоидных анальгетиков у кардиохирургических больных

Операция	Морфин	Бупро- фанол	Налбу- фин	Трама- дол	Бупре- норфин	Всего больных
Аорто-/ маммо- коронарное шунтирование 1–5 артерий	8	6	5	17	8	44
Коррекция врожденных пороков (ДМПП, РКТФ)	1	1	—	2	—	4
Протезирова- ние клапанов	2	—	3	9	—	14
Клапансбере- гающие операции	1	3	1	1	—	6
Удаление миксомы	1	—	1	—	—	2
Ортотопическая трансплантация сердца	—	—	—	1	—	1
Резекция аневризмы сердца	—	—	—	1	—	1
Резекция аневризмы аорты	—	—	—	—	2	2
Всего больных	13	10	10	31	10	74

Как показали исследования, бупренорфин, морфин, бупрофанол, трамадол и налбуфин не оказывают существенно-го влияния на ЧСС, СИ, УИ, ИУРЛЖ (табл 6). Снижение к 60

мин среднего артериального давления на 16% и ОПСС на 10% имеет место лишь после внутривенного введения буторфанола. Тем не менее, несмотря на снижение среднего АД, оно оставалось в пределах нормы (Р.Н. Лебедева и соавт., 1992).

Таблица 6. Показатели системной гемодинамики до и после внутривенного введения опиоидов больным в послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Параметр	Анальгетик	Исходные значения	После введения анальгетика через	
			30 мин	60 мин
ЧСС, уд/мин	Морфин	91±4	87±3	85±3
	Трамадол	97±3	95±4,0	93±4
	Бупренорфин	94±5	89±6	90±6
	Буторфанол	92±6	91±6	82±5
	Налбуфин	88±6	88±6	87±6
АД ср., мм рт. ст.	Морфин	95±5	85±4	86±4
	Трамадол	92±5	89±4	89±4
	Бупренорфин	98±5	91±3	93±4
	Буторфанол	103±5	95±4	87±3*
	Налбуфин	92±6	89±9	91±10
ЦВД, мм/рт. ст.	Морфин	9,2±0,6	8,75±0,6	8,4±0,6
	Трамадол	8,3±0,9	8,9±1,0	9,2±1,0
	Бупренорфин	6,2±0,9	5,3±0,7	6,0±0,8
	Буторфанол	10±1,3	9,7±1,7	10,3±1,2
	Налбуфин	9,2±0,8	9,8±0,9	9,9±0,9
УИ, мл/уд/м ²	Морфин	36±3,4	39±3,6	37±2,6
	Трамадол	37,6±3,0	38,5±3,2	40,9±3,7
	Бупренорфин	32±2,3	32±2,2	31,4±2,3
	Буторфанол	40,5±5	41±4,6	48±4,3
	Налбуфин	33,2±2,1	34±2,4	34,0±2,0
ОПСС, дин·сек·см ⁻⁵	Морфин	1302±224	1093±135	1163±175
	Трамадол	1770±226	1733±233	1619±183
	Бупренорфин	1370±129	1410±116	1331±99
	Буторфанол	1295±213	1194±224	1014±164*
	Налбуфин	1464±279	1408±311	1359±372

* Изменение достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

В исследованиях, проведенных нами ранее, мы обратили внимание на свойство трамадола купировать у 95% больных постнаркозный мышечный тремор (Р.Н. Лебедева, В.В. Аббакумов, А.В. Бондаренко, 1989). В случаях, когда анагетик применялся для купирования тремора на фоне артериальной гипертензии, мы наблюдали снижение АДср. на 16%.

После применения бупренорфина не отмечалось существенного изменения ЧСС и АДср. Полученные нами результаты подтверждают данные M. Adt et al. (1982), S. Grill et al. (1989), которые не обнаружили изменений ЧСС, СИ, системного АД, ОПСС после применения бупренорфина.

Налбуфин также не вызывает статистически достоверных изменений гемодинамики, что согласуется с данными C.L. Lake et al. (1982), N.R. Fahmy (1982), E. Freye (1995). В наших наблюдениях применение налбуфина у некоторых пациентов привело к повышению системного артериального давления, учащению ритма сердца в первые минуты после инъекции. В среднем исследованные анагетики не оказывали существенного влияния на ЦВД и ДПП. После инъекции каждого из препаратов имела место тенденция к снижению ОПСС, хотя достоверное изменение этого показателя определялось только в группе, где использовали буторфанол. Через 30–60 мин после введения буторфанол отмечалось снижение ОПСС максимально на 22% ($p < 0,05$). Применение морфина не вызывало существенных изменений показателей системной гемодинамики, хотя достоверное снижение диастолического давления с $78 \pm 4,7$ до 68 ± 3 мы наблюдали на 30 минуте после его введения. АДсист. не изменялось.

Таким образом, трамадол, буторфанол, бупренорфин и налбуфин не оказывают существенного влияния на производительность сердца. Применение анагетиков на фоне артериальной гипертензии (АДср., 95–105 мм рт. ст.), обусловленной пробуждением пациента, усилением болевых ощущений, дискомфортом, приводит к снижению и нормализации его значений. Из сравниваемых анагетиков налбуфин в качестве антагониста обладает наибольшей аффинностью к μ -опиоидным рецепторам. Поэтому едва ли логично введение налбуфина в ближайшие часы после кардиохирургических операций больным, находящимся на пролонгированной ИВЛ в отделении интенсивной терапии и реанимации. Следует с осторожностью применять буторфанол, морфин у больных с

гиповолемией, у пациентов пожилого возраста, с сосудистой недостаточностью, в связи с их способностью снижать АД и ОПСС.

Необходимо отметить, что влияние аналгетиков на состояние кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью, которым проводится инотропная поддержка катехоламинами (добутамин, допамин), мало изучено. В зарубежной печати представляются результаты исследований, проведенных у пациентов с нормальной функцией кровообращения. В то же время в медицинской практике коррекция гемодинамических расстройств и обезболивание происходит одновременно.

Изучение нами влияния трамадола на системную гемодинамику у больных с нарушениями в системе кровообращения, которым с целью стабилизации гемодинамики в ближайшие часы после поступления из операционной проводится инфузия катехоламинов, не случайно (R.N. Lebedeva, N.I. Chaus, V.V. Nikoda, 1996). Трамадол, во-первых, не обладает антагонистическим действием в отношении μ -опиоидных рецепторов, поэтому не может вызвать эффекта "реверсии", как это можно наблюдать после применения налбуфина. Во-вторых, трамадол в меньшей степени угнетает дыхание и его введение с целью обезболивания пациентам, находящимся на принудительной или вспомогательной искусственной вентиляции легких, не будет служить причиной ее пролонгирования. В-третьих, в исследованиях, выполненных ранее (Р.Н. Лебедева, 1992), показано, что у пациентов с удовлетворительным состоянием гемодинамики трамадол не влияет на производительность сердца. В этой связи нами совместно с Н.И. Чаусом проведено сравнительное изучение влияния трамадола гидрохлорида на показатели системной, внутрисердечной гемодинамики и КТФК в двух группах больных: с удовлетворительным состоянием гемодинамики и у пациентов, которым из-за развития сердечно-сосудистой недостаточности проводилась инотропная поддержка миокарда катехоламинами в ранние сроки после кардиохирургических операций.

Трамадол использовали в дозе 1,4 мг/кг в виде медленной внутривенной инъекции в течение 2–3 мин. Показанием для назначения аналгетика служило появление болевых ощущений в области операционной раны, дискомфорта по мере пробуждения пациента. Исследование выполнено у 20 пациентов

(18 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 20 до 63 лет (средний возраст $50 \pm 5,6$ лет) в ближайшем периоде после различных кардиохирургических вмешательств: у 12 больных сделано аортокоронарное шунтирование (АКШ) 1–5 артерий, у 5 — хирургическая коррекция приобретенных и у 1 — врожденных пороков сердца, 1 больному сделана ортотопическая трансплантация сердца и еще 1 — резекция аневризмы сердца.

Все пациенты находились на продленной управляемой ИВЛ, в сознании. Из 20 больных у 8 имело место удовлетворительное состояние системной и внутрисердечной гемодинамики, у 12 — поддержка кровообращения обеспечивалась инфузией катехоламинов (КА), в том числе у 6 больных — добутрексом в дозе от 2 до 6,3 мкг/кг/мин, у 4 — его сочетанием с другими катехоламинами (норэпинефрином в дозе до 650 нг/кг/мин — 2 больным, изопротеренолом в дозе 2 нг/кг/мин — 1 пациенту, дофамином в дозе 1,5 мкг/кг/мин — 1 больной). Двоим больным осуществлялась монотерапия норэпинефрином до 330 нг/кг/мин.

Контроль за состоянием гемодинамики у больных осуществлялся с помощью катетера Swan-Ganz. Регистрация ДЛА, ДППср, ДЗЛК, исследование показателей кислотно-основного и газового состава артериальной и смешанной венозной крови проводились до введения, на 5, 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции трамадола. Сердечный выброс определяли методом термодилуции.

Результаты применения трамадола у пациентов, которым проводилась инотропная поддержка катехоламинами, представлены в табл. 7 и на рис 4 — 6. Введение трамадола у больных этой группы не приводило к значимым изменениям показателей гемодинамики. В течение всего периода наблюдения ни у одного из пациентов мы не отмечали снижения показателей производительности сердца: СИ, УИ, ИУРЛЖ, ИУРПЖ, насосных коэффициентов правого и левого желудочков, отсутствовали изменения артериального давления. У 2 пациентов с гиповолемией (ДПП 2–4 мм рт. ст., ДЗЛК (ДЛП) — 4 мм рт. ст.) введение трамадола привело к снижению АД сист. максимально на 12%. Ни у одного из больных не возникла необходимость в изменении дозы катехоламинов. Показатели внутрисердечной гемодинамики ДППср, ДЛАСр, ДЗЛК (ДЛП) под действием трамадола практически не изменялись (рис.4). Существенно не изменялось и ОПСС.

Таблица 7. Сравнительная оценка показателей системной гемодинамики после применения трамадола у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью и инотропной поддержкой миокарда катехоламинами и у больных с удовлетворительным состоянием гемодинамики без поддержки КА ($M \pm m$)

Таблица 7. Сравнительная оценка показателей системной гемодинамики после применения трамадола у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью и инотропной поддержкой миокарда катехоламинами и у больных с удовлетворительным состоянием гемодинамики без поддержки КА ($M \pm m$)

Параметр	Группа	Исходные значения	Время после внутривенного введения трамадола, мин				
			5	15	30	60	120
ЧСС, уд/мин	КА(n=12)	93±5	94±4	93±4	94±4	95±4	96±4
	Без КА (n=8)	97±5	100±5	97±6	98±6	94±6	104±4
АД сист., мм рт. ст.	КА	121±4	129±6	122±4	120±4	121±4	126±4
	Без КА	131±7	126±3	120±4	123±4	126±5	125±6
АД диаст., мм рт. ст.	КА	57±4	60±4	56±4	56±3	57±3	59±3
	Без КА	70±4*	69±3	67±3**	65±4*	67±4*	70±4**
ДПП ср., мм рт. ст.	КА	6,4±0,5	6,8±0,7	6,3±0,6	6,3±0,6	6,5±0,7	7±0,6
	Без КА	6,4±0,6	6,4±0,75	6,4±0,6	6,5±0,67	6,6±0,72	7±0,87
ДЛА сист., мм рт. ст.	КА	30,6±2,2	32,7±2,3	30,4±2,2	31,1±2,5	31,6±2,9	32,8±3,1
	Без КА	26,5±1,1	24,9±0,8**	26±0,8	27,5±1,3	27,1±0,8	26,9±2
ДЛА диаст., мм рт. ст.	КА	11±1,1	11,2±0,96	10,6±0,87	10,6±1,14	10,7±1,32	10,9±1,15
	Без КА	10±1	9,25±0,77	9,25±0,7	10,1±1	9,75±0,7	11±1,15
ДЛП ср., мм рт. ст.	КА	9,2±0,9	9,3±1,1	9,1±1	8,8±1,1	9,1±1,2	9,25±1
	Без КА	8,0±0,73	7,9±0,74	7,8±0,53	8±0,71	7,9±0,54	8±0,71

Продолжение табл. 7

Параметр	Группа	Исходные значения	Время после внутривенного введения трамадола, мин				
			5	15	30	60	120
УИ, мл/уд/м ²	КА	33,1±2,47	33,25±2,52	33,5±2,59	33,3±2,73	34±2,52	33,6±2,48
	Без КА	32,9±2,55	32,7±2,45	33,8±2,84	33,5±2,22	33,3±2,53	32,5±2,4
СИ, л/мин/м ²	КА	3±0,18	3,1±0,18	3,1±0,19	3,1±0,21	3,1±0,19	3,2±0,24
	Без КА	3,1±0,14	3,2±0,14	3,2±0,15	3,2±0,14	3,1±0,16	3,3±0,21
ОПСС, дин·сек ⁻¹ ·см ⁻⁵	КА	1117±115	1145±112	1079±95	1091±104	1047±94	1084±106
	Без КА	1120±149	1037±113	1011±117	1004±118	1104±155	1015±121
ЛСС, дин·сек ⁻¹ ·см ⁻⁵	КА	144±17	155±17**	152±19*	146±21	148±22	140±19
	Без КА	117±23	100±14	104±14	107±12	107±11	131±26

* Различия в группах, $p < 0,1$; **различия значений между группами считались достоверными (t-критерий Стьюдента) в случае $p < 0,05$.

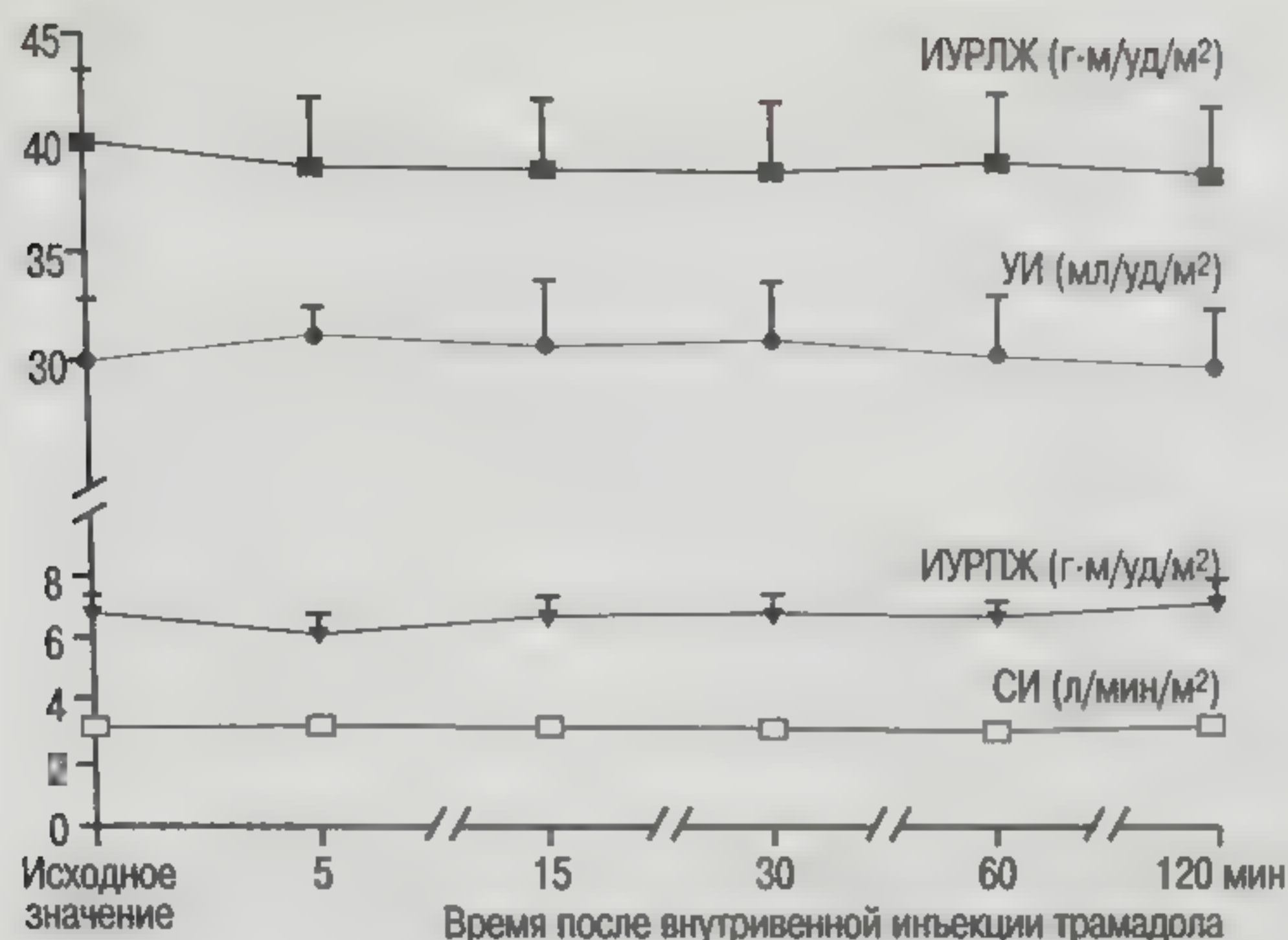


Рис. 4. Влияние трамадола на показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью и инотропной поддержкой катехоламинами ($n=12$)

Важно подчеркнуть, что у больных, имевших нарушения в системе кровообращения, обезболивание трамадолом не влияло на малый круг кровообращения (рис. 5).

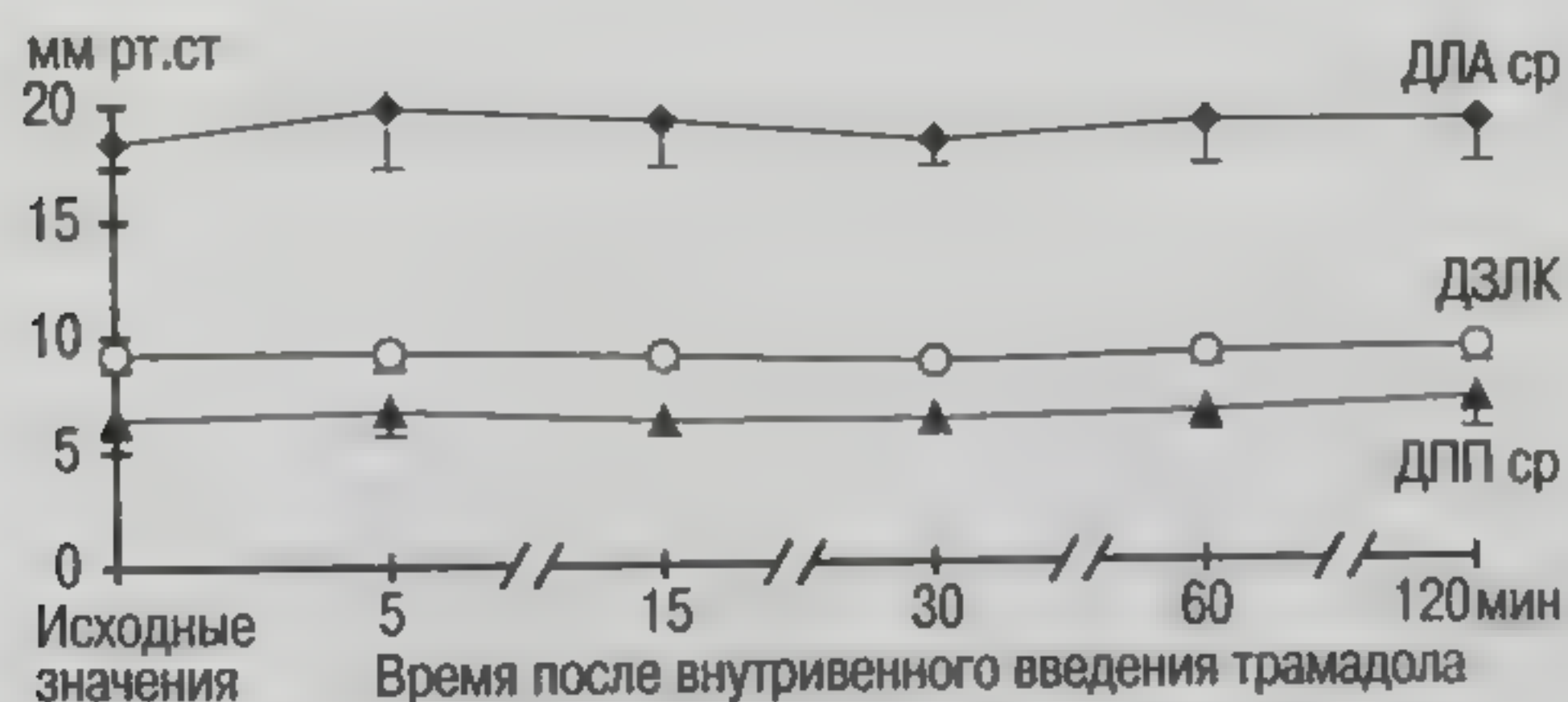


Рис. 5. Влияние трамадола на показатели давления в полостях сердца у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью и инфузией катехоламинов

Исходные значения легочного сосудистого сопротивления у пациентов обеих групп не различались (рис. 6). В то же время нами выявлено (табл. 7), что на 5–15 мин ДЛА сист. и ЛСС оказались достоверно выше в группе, получавших катехоламины, на 24 и 50% соответственно по сравнению с аналогичными показателями в группе больных ($p<0,05$), не получав-

ших катехоламины. При этом показатели ЛСС в обеих группах оставались в пределах нормы.

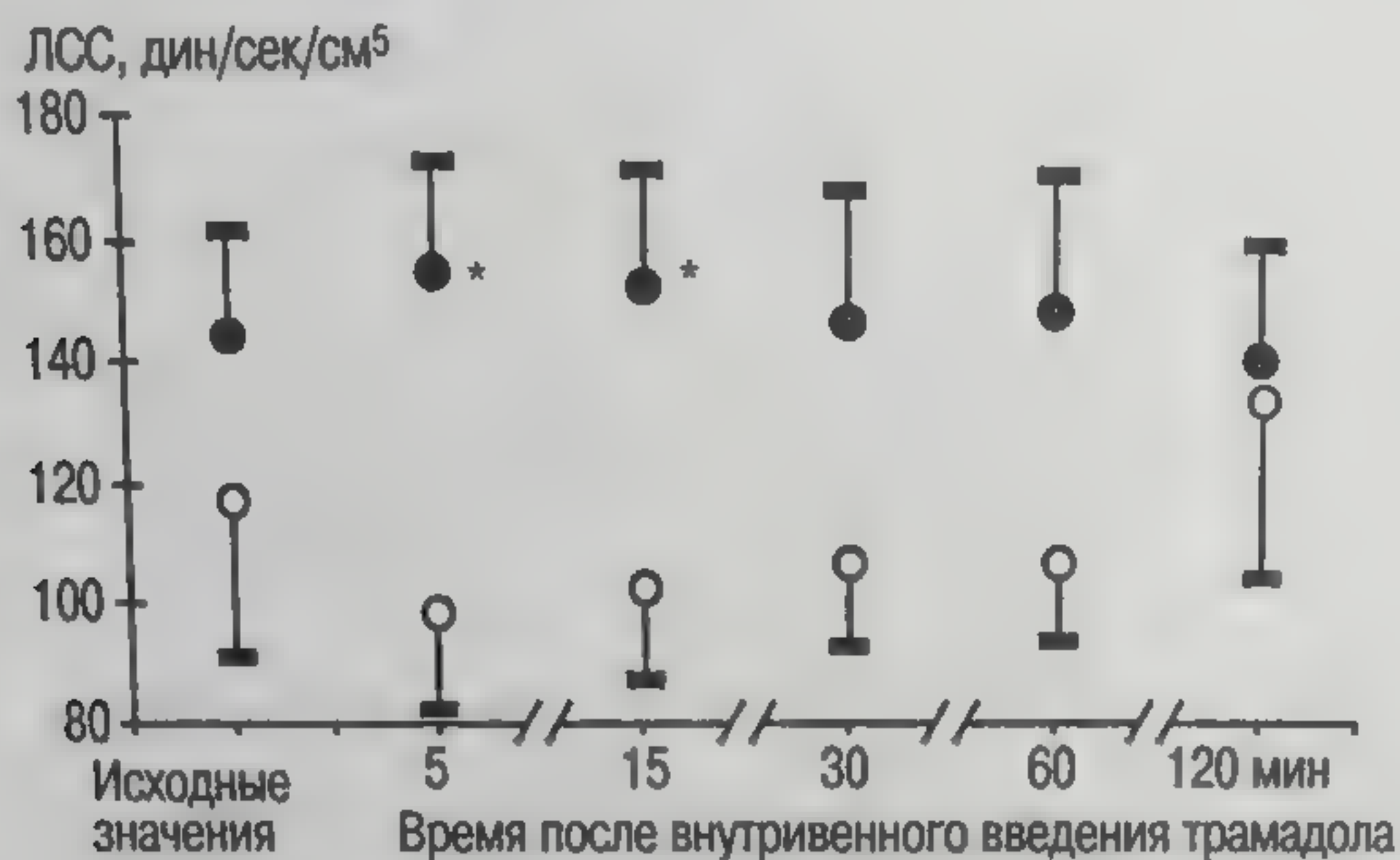


Рис. 6. Динамика показателей ЛСС после введения трамадола больным с инфузией КА и без нее. ● — пациенты ($n=12$) с инфузией КА; ○ — пациенты ($n=8$) без КА. * — Различия достоверны по критерию Стьюдента ($p<0,05$) при сравнении показателей между подгруппами

Изучение показателей транспорта кислорода и его потребление не выявило достоверных различий исходных и регистрируемых в динамике значений. Отсутствие влияния трамадола на показатели КОС и газового состава артериальной и смешанной венозной крови представлены в табл. 8.

Таким образом изучение показателей гемодинамики и кислородотранспортной функции крови у больных до и после введения трамадола в раннем послеоперационном периоде показало, что трамадол не оказывает значимого влияния на производительность сердца, внутрисердечную гемодинамику, транспорт и потребление кислорода как в целом по группе кардиохирургических больных, так и у пациентов с нарушениями в системе кровообращения. Ни одному из больных, получивших трамадол, не потребовалось увеличить дозу инотропных препаратов. Следовательно, трамадол может применяться у пациентов с острой сердечной, сердечно-сосудистой недостаточностью. В то же время следует с осторожностью (под контролем ДЛАСр.) назначать трамадол пациентам с повышенным давлением в малом круге кровообращения, которым проводится инфузия катехоламинов. У пациентов с гиповолемией во избежание гипотензии наряду с обезболивающей терапией трамадолом необходима оптимизация преднагрузки.

Таблица 8. Сравнительная оценка показателей КОС и газового состава артериальной и смешанной венозной крови после применения трамадола у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью и инотропной поддержкой миокарда катехоламинами и у больных с удовлетворительным состоянием гемодинамики без поддержки КА ($M \pm m$)

Параметр	Группа	Исходные значения	Время после внутривенного введения трамадола, мин				
			5	15	30	60	120
Нв, г/л	КА (n=12)	10,3±0,31	10,2±0,27	10,3±0,24	10,42±0,2	10,5±0,25	10,5±0,29
	Без КА (n=8)	10,6±0,33	10,8±0,26	10,7±0,3	10,7±0,26	10,7±0,26	10,6±0,35
Гематокрит, %	КА	33±0,95	32,1±0,83	32,7±0,77	33,3±0,77	33,3±0,89	33,5±0,71
	Без КА	33,5±1,2	34,6±0,91	33,9±1,03	34±0,87	34,4±0,94	33,8±1,2
рН арт.,	КА	7,42±0,017	7,42±0,017	7,43±0,016	7,43±0,017	7,43±0,017	7,43±0,021
	Без КА	7,4±0,006	7,39±0,012	7,39±0,011	7,39±0,01	7,39±0,013	7,38±0,012
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	КА	38±1,7	38,4±1,3	37,8±1	38±1,4	37,5±1,3	38,9±1,5
	Без КА	37,5±1,48	38,4±1,42	38,4±1,56	39,2±1,32	38,7±1,5	38,8±1,1
p _a O ₂ , мм рт.ст.	КА	145±8,7	144±10	152±9,4	154±9,6	153±9,8	155±11,3
	Без КА	129±7,4	131±8	132±9	133±9	134±8	129±8
НвO ₂ арт. %	КА	98,9±0,08	98,8±0,11	98,9±0,83	98,9±0,08	99±0,02	99±0,093
	Без КА	98,9±0,13	98,9±0,13	99	99	99	98,9±0,13
рН вен.	КА	7,4±0,016	7,39±0,018	7,39±0,015	7,4±0,016	7,39±0,017	7,39±0,02
	Без КА	7,38±0,012	7,36±0,01	7,36±0,009	7,36±0,011	7,31±0,045	7,35±0,012
p _v CO ₂ , мм рт. ст.	КА	43±2	43±1,5	43±1,4	42±1,7	43±1,5	44±1,5
	Без КА	43±2	44±1,6	44±2,1	44±1,7	43±1,7	44±1,2

* Различия значений между группами 1 и 2 считались достоверными (t-критерий Стьюдента) в случае $p < 0,05$.

Продолжение табл. 8

Параметр	Группа	Исходные значения	Время после внутривенного введения трамадола, мин				
			5	15	30	60	120
p_aO_2 , мм рт.ст.	КА	$39 \pm 1,6$	$37,8 \pm 1,3^*$	$36,9 \pm 1,3^*$	$38 \pm 1,8$	$38,5 \pm 1,6$	$37 \pm 1,4$
	Без КА	$41 \pm 1,3$	$42,3 \pm 1,4$	$42 \pm 1,5$	$41,7 \pm 1,5$	$41 \pm 1,2$	$40,4 \pm 1,3$
HvO_2 вен., %	КА	$73 \pm 2,5$	$70 \pm 2,3$	$70 \pm 2,4$	$71 \pm 2,6$	$72 \pm 5,5$	$70 \pm 2,4$
	Без КА	$75 \pm 1,4$	$75 \pm 1,5$	$75 \pm 1,8$	$75 \pm 1,6$	$72 \pm 1,2$	$73 \pm 1,6$
iPO_2 , мл/мин/м ²	КА	106 ± 10	119 ± 11	118 ± 8	112 ± 8	114 ± 9	122 ± 7
	Без КА	104 ± 5	111 ± 8	109 ± 7	111 ± 7	118 ± 7	125 ± 9
Т°С пищ.	КА	$36,8 \pm 0,32$	$36,8 \pm 0,32$	$36,8 \pm 0,3$	$36,9 \pm 0,29$	$36,9 \pm 0,28$	$37,1 \pm 0,23$
	Без КА	$37,1 \pm 0,38$	$37,0 \pm 0,36$	$37,0 \pm 0,33$	$37,0 \pm 0,26$	$37,1 \pm 0,23$	$37,0 \pm 0,16$

* Различия значений между группами 1 и 2 считались достоверными (t-критерий Стьюдента) в случае $p < 0,05$.

1.2.4. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ БУПРЕНОРФИНА, БУТОРФАНОЛА, НАЛБУФИНА И ТРАМАДОЛА. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Наиболее часто встречающимся побочным эффектом при применении бупренорфина, буторфанола, налбуфина и морфина является седативный, особенно выраженный при внутривенном введении. Так, при введении бупренорфина мы отмечали развитие седативного эффекта у 81% больных. Выраженный седативный эффект, а также возможность развития депрессии дыхания при применении бупренорфина ограничивает его применение у больных с дыхательной недостаточностью и у пациентов пожилого и старческого возраста.

Наши результаты не противоречат данным J. De Castro et al. (1982), который отмечает развитие седативного эффекта у 70% больных. В то же время наши результаты не подтверждают данные A.B. Dobkin et al. (1977) и R.C. Heel et al. (1979), описавших седативный эффект лишь у 40% больных, а также данные P.S. Barie (1987), отметившего седативный эффект лишь у 7,7%. Н.А. Осипова и соавт. (1992) при применении бупренорфина у онкологических больных отметила повышенную сонливость у половины больных.

При применении буторфанола, налбуфина и морфина седативный эффект отмечается соответственно у 45, 32 и у 39% больных (табл. 9). По данным литературы, частота развития снотворного эффекта после применения буторфанола варьирует от 29 до 76%. В то же время у 11% больных при обезболивании этим препаратом может иметь место бессонница (М.Я. Авруцкий, П.В. Смольников, В.С. Ширяев, 1994). Налбуфин, по данным литературы, вызывает снотворный эффект у 30–38% пациентов.

Из других побочных эффектов, часто возникающих при введении опиоидов, следует назвать тошноту и рвоту, которые отмечались у 5% больных, получавших налбуфин и морфин, и у 3% больных, получавших бупренорфин (см. табл. 9). По данным литературы, применение налбуфина приводило к возникновению тошноты, рвоты у 5–9%, потливости — 5%, чувства жара — 4%, головной боли — 1–3% больных (E. Freye, 1987). При парентеральном (особенно быстром внутривенном) введении трамадола у 11% больных отмечается появление тошноты и рвоты. Тошнота и рвота, вызванные бупренорфином, по данным большинства авторов, имеют место у

15–20% больных (J. De Castro et al., 1982; F. Campora, et al., 1991). J. Nelles et al. (1995), однако, отмечают, что 49% больных, получавших бупренорфин методом контролируемой пациентом аналгезии, жаловались на тошноту и рвоту. P. Steffen et al. (1995) описывают появление тошноты и рвоты при применении бупренорфина у 57% больных. Чувство жара, потливость возникают после введения буторфанолола и трамадола соответственно у 10 и 13% больных. Эйфория отмечена нами у 3% больных после применения бупренорфина.

По данным R.R. Miller, (1980), налбуфин может вызывать дисфорические явления, галлюцинации, вследствие взаимодействия с δ -рецепторами. В наших исследованиях галлюцинации отмечены у 2,4% больных среднего возраста и у 9% больных — пожилого возраста. Следует заметить, что после введения буторфанолола галлюцинации отмечены у 11% больных. Из других нежелательных эффектов (НЭ) бупренорфина следует назвать головокружение, потливость (по 1%), головную боль — 0,5%, эйфорию — 0,3%, галлюцинации — 0,09% (J. De Castro et al., 1982). Аллергических реакций после применения исследуемых опиоидных анальгетиков не отмечалось.

Таблица 9. Частота развития нежелательных эффектов, %, вызванных опиоидными анальгетиками, при их рутинном назначении "при болях" у пациентов в послеоперационном периоде

Характер НЭ	Морфин 10 мг	Бупренорфин 0,3–0,6 мг	Буторфанол 2 мг	Трамадол 50–100 мг	Налбуфин 20 мг
Снотворный	39	81 (8, 40, 70)	45 (29, 50, 76)	—	39 (30–38)
Тошнота (рвота)	5	3(20, 57)	— (7, 12)	11	5(5,9)
Повышенная потливость	—	—	10 (4)	13	— (5)
Чувство жара	—	—	10	13	— (4)
Галлюцинации	—	— (0,1)	11	—	2–9
Голово- кружение	—	— (1)	— (14)	10	—

Примечание. В скобках указаны данные литературных источников.

У больных пожилого возраста при внутривенном применении бупренорфина мы отмечали выраженный снотворный эффект. У 10% пожилых пациентов трамадол, (при введении внутривенно) отменен по их просьбе в связи с развитием нежелательных явлений (рвота, головокружение, задержка диуреза и необходимость катетеризации мочевого пузыря). Ни у одного из пациентов, обезболенных трамадолом, не отмечалось угнетения дыхания. После применения налбуфина у 9% больных пожилого возраста (72 и 87 лет) отмечались галлюцинации, дезориентация во времени и в пространстве. Все побочные реакции не требовали применения дополнительных медикаментозных препаратов и проходили после отмены анальгетика. Аллергических реакций отмечено не было.

С целью повышения безопасности больных при передозировке опиоидами (отравление, ятрогения) в постнаркозном периоде в случаях появления симптомов угнетения дыхания, сознания необходимо применять антидот — *антагонист всех опиоидных рецепторов* — *налоксон*. Последний вводят для полного или частичного устранения депрессии дыхания, вызванного морфином, фентанилом, промедолом, омнопонем. Налоксон может применяться для диагностики при подозрении на острую передозировку опиоидами. Важно отметить, что применять налоксон в постнаркозном периоде следует методом титрования. Методика устранения депрессии дыхания, вызванного опиоидными анальгетиками в ближайшем послеоперационном периоде, следующая:

- Развести 1 мл (0,04 мг) налоксона в 9 мл физиологического раствора
- Ввести внутривенно 1 мл (0,04 мг) налоксона, полученного после разведения физиологическим раствором



Контроль дыхания (1–2 мин)

- При необходимости повторить введение 0,04 мг налоксона (1 мл раствора)



Контроль дыхания (1–2 мин)

- В случае необходимости: вводить налоксон (0,04 мг) каждые 1-2 мин до восстановления и нормализации дыхания
 - Провести полный осмотр
- Для пролонгирования реверсии дыхания ввести 1 мл (0,4 мг) внутримышечно

Для устранения угнетения дыхания, вызванного бупренорфином, могут потребоваться высокие дозы налоксона — от 5 до 10 мг, а при недостаточном эффекте — доксопрам или может возникнуть необходимость в искусственной вентиляции легких.

Показанием к введению налоксона в ближайшем послеоперационном периоде являются: брадипноэ ($\text{ЧД} < 10\text{--}12$ в мин, $\text{МВЛ} < 4,5$ л/мин), декомпенсированный ацидоз (pH крови $< 7,36$), гиперкапния ($\text{раСО}_2 > 44$ мм рт.ст.)

Таким образом следует отметить, что адекватное обезболивание при применении бупренорфина, буторфанола, трамадола, налбуфина и морфина имеет место в среднем у 88, 81, 76, 72 и 78% больных соответственно. Трамадол менее эффективен даже в эквивалентной дозе по сравнению с бупренорфином. При выраженном болевом синдроме у пациентов среднего возраста, без сопутствующих заболеваний кардиореспираторной системы целесообразно применять такие анальгетики как бупренорфин, морфин, буторфанол. Вследствие значительного угнетения дыхания и седативного эффекта бупренорфин и морфин следует с особой осторожностью применять у больных пожилого возраста. При использовании бупренорфина у таких пациентов необходим контроль функции дыхания, газового состава артериальной крови и в случае необходимости должно быть обеспечено проведение ингаляции кислородно-воздушной смесью. При выраженных болях у пациентов пожилого и старческого возраста, у больных с низкими кардиореспираторными резервами и хроническими обструктивными заболеваниями легких, хронической ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, недостаточностью кровообращения, ожирением III–IV степени безопаснее вводить налбуфин или трамадол. При недостаточной эффективности использовать сочетанную обезболивающую терапию с анальгетиками, обладающими другим механизмом обезболивания (НПВП).

В послеоперационном периоде налбуфин и трамадол следует использовать преимущественно у пациентов с болевым синдромом средней интенсивности. Незначительное влияние налбуфина на легочную вентиляцию, гемодинамику и метаболизм дает основание рекомендовать его после операций при болевом синдроме различной интенсивности, у пациентов с потенциальной опасностью угрозы угнетения дыхания в ближайшем постнаркозном периоде, у больных с

ожирением и синдромом сонного апноэ, у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких при исходно повышенном значении PaCO_2 . Применение налбуфина также показано для купирования болевого приступа у пациентов с острым инфарктом миокарда, у пострадавших при травме.

В послеоперационном периоде для обезболивания пациентов, которым требуется принудительная искусственная вентиляция легких, рекомендуется применение бупренорфина или морфина. В случаях, когда планируется экстубация больного или перевод на спонтанное дыхание (любые режимы вспомогательной вентиляции) целесообразно обезболивание трамадолом. У пациентов, имеющих в послеоперационном периоде сердечную или сердечно-сосудистую недостаточность, безопасно применение трамадола.

Изучение эффективности данных аналгетиков в послеоперационном периоде, исследование безопасности их применения у больных с высоким риском хирургического вмешательства показало необходимость дифференцированного подхода в выборе того или иного препарата. На основе собственных результатов клинических исследований для оказания экстренной обезболивающей терапии нами были предложены и внедрены в практику бригад скорой и неотложной медицинской помощи (СНМП) Москвы эффективные и безопасные аналгетики: трамадол, налбуфин, бупренорфин. Эти рекомендации могут быть использованы и в практике медицины катастроф.

ГЛАВА 2

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ДРУГИЕ НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ БОЛИ

До недавнего времени применение неопиоидных анальгетиков ограничивалось их назначением при слабых или средних болях различного происхождения. Умеренная анальгетическая активность, отсутствие парентеральных форм (прежде всего внутривенных) заметно ограничивали возможность их применения в интенсивной терапии, неотложной помощи. В то же время хорошо известны недостатки опиоидов, широко применяемых врачами при умеренных или сильных болях по стандартной схеме обезболивания — “по показаниям” или “при болях” (K. Perttunen, E. Kalso, J. Heinonen, et al., 1992).

После обширных внутриполостных хирургических вмешательств для достижения адекватного обезболивания нередко требуется использование опиоидов в дозах, вызывающих выраженный седативный эффект, угнетение дыхания, тошноту, рвоту, парез ЖКТ, дисфункцию желче- и мочевыводящих путей. Это негативно сказывается на состоянии оперированных больных, затрудняет их активизацию, способствует развитию респираторных, тромбоэмболических и других осложнений. Таким образом врач, назначая тот или иной опиоидный анальгетик и желая избежать побочных эффектов, ограничивает суточную дозу препарата, что в большинстве случаев служит причиной неадекватного обезболивания. Двойственность положения заставляет клиницистов применять дополнительно препараты других лекарственных групп, способных потенцировать обезболивающий эффект опиоидов. Важным аспектом при этом является возможность снижения дозы опиоидов. Наиболее патогенетически обоснованном при этом является применение анальгетиков с противовоспалительным действием.

Хирургическое вмешательство вызывает механическую боль и повреждение тканей в месте разреза. Медиаторы (се-

ротонин, цитокины, субстанция Р, лейкотриены, простагландины), выделяющиеся в месте повреждения, стимулируют полимодальные ноцицепторы, которые, в свою очередь, вновь усиливают их выделение, снижая, таким образом, порог болевой чувствительности (первичная гипералгезия). Местный отек ткани, вследствие нарушения проницаемости капилляров, под воздействием гистамина, брадикинина усиливает сенситизацию рецепторов (вторичная гипералгезия). Простагландины увеличивают проницаемость капилляров и чувствительность ноцицепторов настолько, что даже неврежденные в норме стимулы, например давление, вызывают возбуждение. В этой связи очевиден интерес клиницистов, проявляемый к анальгетикам, которые опосредуют обезболивающий эффект, минуя опиоидные рецепторы (R.N. Lebedeva et al., 1994; C. Aurilio, 1997, R. Krumpholz, 1997, M.L. Maddalena, 1997).

Наиболее значительной среди неопиоидных анальгетиков является группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), представители которой уже более 100 лет применяются в медицине. Все они в той или иной степени обладают противовоспалительным, жаропонижающим, анальгетическим действиями. НПВП угнетают метаболизм арахидоновой кислоты в поврежденных клетках, действуя через циклооксигеназу - фермент, участвующий в синтезе простагландинов и близких ему веществ.

Циклооксигеназа-1 преимущественно регулирует клеточный гомеостаз, в то время как циклооксигеназа-2 действует при повреждениях, травме, воспалении. НПВП в различной степени блокируют в тканях изоферменты. Например, аспирин необратимо угнетает циклооксигеназу тромбоцитов на весь период их жизни от 8 до 11 дней. В основном представители данной группы обладают слабой или умеренной эффективностью и при болях сильной интенсивности в виде монотерапии применяются редко. В таких случаях они рассматриваются как вспомогательные препараты (Н.А. Осипова, 1994). Тем не менее значительное снижение (на 20-60%) потребления опиоидных анальгетиков (опиоид-сберегающий эффект) с одновременным улучшением качества обезболивания после различных хирургических вмешательств отмечают многие авторы (J.W. Burns, 1991; H. Kehlet, L.E. Mather, 1992; A.F. Merry 1992; K. Perttunen, 1992). Сочетанное применение опиоидов и представителей НПВП имеет ряд преимуществ.

ществ: K. Perttunen et al. (1992) отмечают после торакальных операций улучшение функции внешнего дыхания (менее значительные подъемы PaCO_2 , больше ЖЕЛ); R.K. Parker, et al. (1994) указывают на более быстрое восстановление моторики ЖКТ у пациентов, оперированных в эпигастральной области.

Исследования патофизиологических механизмов формирования болевого импульса, успехи фармакологии за последние три десятилетия привели к созданию новых представителей группы НПВП в различных лекарственных формах, в том числе для внутривенного введения, обладающих сильной аналгетической активностью. Этим можно объяснить возросший интерес клиницистов к группе НПВП как к аналгетикам, действие которых эффективно у пациентов с острой, в том числе послеоперационной болью (Н.А. Осипова, 1994; Р.Н. Лебедева, 1995, 1997; M.T. Buckley et al., 1990; R.N. Lebedeva, V.V. Nikoda, 1994). Такие препараты, как лорноксикам, кетопрофен, кеторолак имеют внутривенную лекарственную форму и используются как в терапии острой боли, так и для "упреждающей" аналгезии (pre-emptive) перед операцией.

"Упреждающая" аналгезия в последнее время рассматривается в качестве перспективного направления в предотвращении возникновения послеоперационной боли. Предпосылкой для данной концепции послужили работы Bach et al. (1988), в которых показано, что предоперационное лечение боли (эпидуральная блокада) предотвращает возникновение фантомной боли конечности. Несколько позднее T.L. Yaksh и S.E. Abram (1993) суммировали имеющиеся данные нейрофизиологических исследований, представив описание механизмов, объясняющих данный феномен. Суть их в формировании длительных и стойких изменений ЦНС, результатом которых рассматривается развитие гипералгезии, проявляющейся в виде нейрогенного болевого синдрома (фантомного, послеоперационного). В настоящее время эффективность аналгетиков в отношении "адекватности" упреждающей аналгезии активно изучается, и результаты таких исследований регулярно обсуждаются на международных конгрессах, посвященных изучению проблем боли и обезболивания.

Кеторолак трометамин, заметно выделяющийся в данной группе своей аналгетической активностью, является про-

извод
сусной
метин
низма
— угн
ных тк
ствует
гистам
ми ре
мов "С
1990).
всем
ничес
лично
менен
лись Н

Фар
с пом
рома
ромом
за 1,
350, д
сгиба
800 ра
1982)
тивно
бутази
за —
20 раз
при д
Фар
лудоч
плазм
тримь
et al.,
верга
данны
ставл
добро
1988)
пень
тика

изводным пирроло-пиррола, новой α -замещенной арилуксусной кислоты, структурно близкой к препаратам типа толметина и зомиперака (M.T. Buckley et al., 1990). Основа механизма анальгетического и противовоспалительного действия — угнетение синтеза простагландинов в травмированных тканях. Кеторолак, ингибируя циклооксигеназу, препятствует образованию медиаторов боли, таких как брадикинин, гистамин, субстанция P и др. Он не связывается с опиоидными рецепторами. При введении его добровольцам симптомов "отмены" не возникает (M. Lopez, et al., 1987; W.H. Rooks, 1990). В настоящее время кеторолак активно изучается во всем мире на предмет безопасности его применения в клинической практике у пациентов с болевым синдромом различной этиологии. Достаточно сказать, что результаты применения кеторолака были представлены и активно обсуждались на V–VIII международных конгрессах по изучению боли.

Фармакологическая активность кеторолака установлена с помощью ряда хорошо известных моделей болевого синдрома у животных: в пробе с фенилхиноновым болевым синдромом у мышей (анальгетическая активность аспирина принята за 1, относительная активность для кеторолака составила 350, для напроксена — 7, для индометацина — 60. В пробе сгибания воспаленной лапы у крыс кеторолак показал в 800 раз большую активность, чем аспирин (W.H. Rooks, et al., 1982). По данным тех же авторов, противовоспалительная активность кеторолака в 36 раз превышает активность фенилбутазона, примерно в 2 раза — индометацина и в 3 раза — напроксена. Антипиретическая активность кеторолака в 20 раз превышает активность аспирина (снижение лихорадки при дрожжевой инфекции у крыс) (M.T. Buckley, et al 1990).

Фармакокинетика. Кеторолак быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, его максимальная концентрация в плазме при приеме *per os* отмечается на 30–40 мин, при внутримышечной инъекции — на 45–50 мин. (C. Montoya-Iraheta et al., 1986; D. Jung et al., 1989). У человека кеторолак не подвергается существенному пресистемному метаболизму. По данным E.J. Mrosczak et al. (1987), его биодоступность составляет 81%, в то время как в другом исследовании на 15 добровольцах она приближалась к 100% (D. Jung, et al., 1988). Прием пищи снижает скорость, но не влияет на степень абсорбции (S.S. Bloomfield, et al., 1986). Фармакокинетика кеторолака имеет линейный характер при приеме

внутри, внутримышечном и внутривенном введении. Кумуляции препарата после многократного введения кеторолака не наблюдается (M.T. Buckley, et al., 1990).

Кеторолак почти полностью связывается с белками плазмы. У здоровых лиц объем распределения кеторолака составляет 0,17–0,25 л/кг (D. Jung et al., 1988; E.J. Mroszczak, et al., 1987). Основной путь метаболизма у человека - конъюгация с глюкуроновой кислотой. Побочный путь метаболизма представлен парагидроксилированием. Конъюгаты глюкуроновой кислоты определяются в моче, но не в плазме (E.J. Mroszczak, et al., 1987). Клиренс плазмы — 0,021–0,037 л/час/кг (C. Montoya-Iraheta, et al., 1986; J.J. Martinez et al., 1987). Период полувыведения для кеторолака составляет 4–6 час. При различных способах применения 90% выводится с мочой, 10% — с калом (E.J. Mroszczak et al., 1987). При этом 58% выводится в неизмененном виде, в виде Р-гидроксикеторолака — 11%, в виде полярных метаболитов — 31% (F.H. Sarnquist et al., 1981). В исследовании C. Montoya-Iraheta et al. (1986) у лиц старческого возраста (средний возраст 72,3 года) период полувыведения увеличивался на 32–58%, в среднем до 6,21 час после приема внутрь 10 мг кеторолака и до 7 часов после внутримышечного введения 30 мг препарата. Таким образом у пациентов пожилого возраста суточная доза кеторолака должна быть уменьшена.

У больных с почечной недостаточностью выведение кеторолака замедлено, поскольку препарат выводится преимущественно с мочой. По данным A.P. Martinez et al. (1987), исследовавших фармакокинетику у 16 здоровых добровольцев и у 10 пациентов с почечной недостаточностью (уровень креатинина плазмы в пределах 1,5–5,0 мг/%), при приеме кеторолака внутрь достоверно снижался его плазменный клиренс до 0,019 л/час/кг против 0,033 л/час/кг у здоровых, увеличивалось время полувыведения до 9,91 против 5,0 час соответственно. Подобные изменения наблюдались и при внутримышечном введении 30 мг кеторолака. Связывание кеторолака с белками плазмы у больных с почечной недостаточностью снижено, что приводит к повышению концентрации несвязанного кеторолака. Таким образом назначение суточной дозы кеторолака больным с почечной недостаточностью следует снизить до 60 мг, и при этом требуется контроль креатинина плазмы крови.

Влияние
ролака и
менения
лиц с ал

Средн
матери
возникн
al., 1988
невелик
получать
et al., 19

Влиян
опиоидо
ральную
Кеторол
вает суц
(навыки
8 час по

Кетер
систему
больных
дения м
работу л
в дозе 1

затели.
ситуаци
постнаг
можно

Иссле
верные
хания п
слепом
артериа
кеторол
(G.W.A.
сберега
дено, ч
(G.N.C.

Влия
(ЖКТ).
зии в Ж
у 4 из 5

Влияние печеночной патологии на фармакокинетику кеторолака изучено недостаточно, хотя имеются достоверные изменения в фармакокинетических параметрах анальгетика у лиц с алкогольным циррозом печени (L.J. Pages, et al., 1987).

Среднее соотношение концентрации кеторолака в плазме матери и плода составляет 0,116, что может повышать риск возникновения дисфункции гемостаза у плода (J.J. Walker, et al., 1988). Содержание кеторолака в грудном молоке матери невелико: вскармливаемый грудным молоком ребенок может получать от 0,16 до 0,4% суточной дозы матери. (A. Wischnik et al., 1989).

Влияние кеторолака на системы организма. В отличие от опиоидов кеторолак, как и другие НПВП, не влияет на центральную и вегетативную нервную систему (W.H. Rooks, 1990). Кеторолак, введенный внутримышечно в дозе 30 мг, не оказывает существенного воздействия на психомоторные функции (навыки вождения, атаксию, внимание и т.д.) на протяжении 8 час после введения (F.S. Macdonald, et al., 1989).

Кеторолак не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему. В клиническом исследовании, проведенном у 20 больных во время наркоза, в отличие от внутривенного введения морфина, снижающего АДср, ударный объем, ударную работу левого желудочка внутривенное введение кеторолака в дозе 10 или 90 мг существенно не влияло на данные показатели. Авторы приходят к заключению, что в тех клинических ситуациях, где нежелательна гипотония или где уменьшение постнагрузки не является специфической целью лечения, можно безопасно вводить кеторолак (F. Camu, et al., 1990).

Исследования L.J. Bravo et al. (1988) показали, что достоверные изменения (угнетение или стимуляция) функции дыхания после введения кеторолака отсутствуют. В двойном слепом исследовании послеоперационное увеличение pCO_2 в артериальной крови было меньше у пациентов, получавших кеторолак в комбинации с морфином, чем морфин и плацебо (G.W.A. Gilies, et al., 1987). В работах по изучению "опиоид-сберегающего" эффекта кеторолака также было подтверждено, что его угнетающее действие на дыхание отсутствует (G.N.C. Kenny, et al., 1990).

Влияние на слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кеторолак, как и другие НПВП, может вызывать эрозии в ЖКТ. В контролируемом эндоскопическом исследовании у 4 из 5 добровольцев, получавших внутримышечно кеторо-

лак по 90 мг 4 раза в день в течение 5 дней, обнаружили язвы антрального отдела желудка. Выявлена зависимость степени повреждения слизистой желудка от дозы кеторолака (F.L. Lanza, et al., 1987). Однако при внутримышечном назначении кеторолака от 10 до 30 мг 4 раза в день (клинически эффективная доза) наблюдается достоверно меньшее повреждение слизистой, чем при приеме внутрь аспирина по 650 мг 4 раза в день.

Таким образом отсутствие влияния кеторолака на ЦНС, кровообращение, дыхание, моторику ЖКТ являются существенными преимуществами по сравнению с отдельными опиоидными анальгетиками (промедол, омнопон).

Не менее важен вопрос *влияния кеторолака на гемостаз*. К.А. Conrad et al. (1988) показали, что у 26 добровольцев, получавших внутримышечно кеторолак в суточной дозе 120 мг в течение 5 дней, отмечалось в среднем по группе удлинение времени кровотечения с 4,9 до 7,8 минут ($p < 0,005$). В других работах (J.J. Bruno et al., 1981) показано, что кеторолак снижает агрегацию тромбоцитов, а выраженность влияния его на время свертываемости крови сходно с другими представителями группы НПВП. В исследованиях кеторолака *in vivo* на добровольцах авторы приходят к заключению, что он подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой и коллагеном, но не влияет на агрегацию, стимулированную АДФ. Однако R.L. Roe et al. (1981) наблюдали снижение агрегации тромбоцитов на 75–100% у 40 добровольцев, получавших кеторолак в дозе от 2,5 до 200 мг.

В других исследованиях показано, что кеторолак в дозе 30 мг угнетает агрегацию тромбоцитов, вызванную арахидоновой кислотой и снижает синтез (TX) B_2 и (PG)F. При этом наблюдается корреляция между концентрацией препаратов в плазме и ингибированием синтеза (TX) B_2 (D. Pallapies et al., 1994). В отличие от аспирина кеторолак обратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов. После его выведения из организма восстанавливается нормальный гемостаз. Кеторолак удлиняет время кровотечения, но не влияет на число тромбоцитов (R.L. Roe et al., 1981), протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (К.А. Conrad et al., 1988) и коалинцефалиновое время свертывания (K. Spowart et al., 1988). В то же время выраженность влияния кеторолака на время свертывания крови сходна с другими представителями группы НПВП (J.J. Bruno et al., 1981).

Эфф
не слу
своей
Кеторо
вием, к
ками: к
R. Mig
пых" ис
тривен
болями
но пре
ности.

ние кет
по сра
et al., 1
следов
инъек
опера
вого в
но пре
парент
рым, с
продол
носит

Сра
шечны
морфи
накову
(С.Р. Б
зи с н
ролака
венно
риям
лак, в
эффе

В му
лось с
профе
160 бо
болям
комби
(М.У. П

Эффективность в клинике. Среди всей группы НПВП нами не случайно выбран кеторолак, который заметно выделяется своей анальгетической активностью (W.H. Rooks et al, 1982). Кеторолак обладает выраженным обезболивающим действием, которое сравнимо с сильными опиоидными анальгетиками: морфином (J.P. Yee et al. 1986), петидином (V. Bosek R. Miguel, 1995). В ряде рандомизированных "двойных слепых" исследований с плацебо при внутримышечном или внутривенном введении у больных с умеренными и сильными болями в послеоперационном периоде кеторолак достоверно превосходит плацебо по своей анальгетической эффективности. В сравнительных исследованиях с морфином введение кеторолака достоверно снижает потребность в опиоидах по сравнению с плацебо (G.W.A. Gilies, et al., 1987; R.K. Parker et al., 1994; D. Reinhart et al. 1992 ; L.B. Ready et al., 1994). Исследования по сравнению однократной внутримышечной инъекции кеторолака и морфина пациентам после обширных операций показали, что анальгетическая эффективность первого в дозе 10 и 30 мг сравнима с 12 мг морфина и достоверно превышает морфин в дозе 6 мг (J.P. Yee et al. 1986). При парентеральном введении кеторолак характеризуется быстрым, сравнимым с морфином, началом действия и большей продолжительностью купирования болей. Обезболивание носит четкий дозо-зависимый характер.

Сравнительные исследования с многократным внутримышечным введением 30 мг кеторолака (324 больных), 6 и 12 мг морфина (110 и 108 больных соответственно) показали одинаковую эффективность кеторолака и морфина в дозе 12 мг (C.R. Brown et al., 1990). Исключение из исследования в связи с недостаточным обезболивающим действием для кеторолака составило 29%, для морфина (6 и 12 мг) соответственно 34 и 19%. По всем использованным оценочным критериям (C.A. Brown et al. 1988; D.R. Stanski et al. 1990) кеторолак, вводимый внутримышечно в дозе 30 мг, оказался более эффективен, чем 50 и 100 мг петидина.

В мультицентрическом исследовании (5 центров) проводилось сравнение анальгетического эффекта кеторолака и ибупрофена в сочетании с парацетамолом. При обследовании 160 больных с умеренными и сильными послеоперационными болями кеторолак в дозе 10 мг (per os) оказался эффективнее комбинации ибупрофена 400 мг и парацетамола 325 мг (M.U. Naidu et al., 1994). D.N. Thrush et al. (1993) делают вывод

о том, что кеторолак может быть альтернативой морфина в схеме премедикации у пациентов перед коронарным шунтированием. В то же время имеется мнение F. Camu et al. (1992), что в тех клинических ситуациях, когда велика роль простагландина I_2 в поддержании коронарного кровотока (острая недостаточность кровообращения, шок, коронарный вазоспазм) к использованию НПВП следует подходить осторожно.

R.K. Parker et al. (1994) считают, что в послеоперационном периоде, когда требуется частое использование анальгетика, целесообразно применять внутривенный путь введения кеторолака. M.B. Shirk, S. Seyse, C. Benedetti (1996), оценивая в своих исследованиях влияние кеторолака на продолжительность нахождения больных после торакотомии в стационаре заключают, что комбинированное применение его с опиоидами снижает продолжительность госпитализации. В исследованиях с плацебо R.K. Parker et al. (1994) показывают, что у пациенток после гистерэктомии в течение трех послеоперационных суток комбинация кеторолака и морфина достоверно снижает потребление последнего, вызывает лучшее купирование болей, раннее восстановление перистальтики ЖКТ и улучшает качество сна. В работах W. Oosterlinck et al. (1990) показана эффективность кеторолака в купировании приступа почечной колики. У больных с раковыми заболеваниями при болях соматического и висцерального характера кеторолак при приеме внутрь (10 мг 4 раза в день) так же эффективен, как и диклофенак (50 мг 3 раза в день).

С 1992 г. нами накоплен опыт парентерального применения кеторолака у больных после обширных хирургических вмешательств. Проведена сравнительная оценка обезболивающей эффективности кеторолака и опиоидных анальгетиков, разработаны различные методы его применения в раннем послеоперационном периоде: КПО кеторолаком, постоянная инфузия кеторолака, КПО опиоидами в сочетании с плановым введением кеторолака. Кеторолак трометамин ("Торадол" Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) применяли у пациентов, начиная с первых суток, после операций на легких, трахее, бронхах, грудной клетке, на органах брюшной полости и магистральных сосудах.

У пациентов, которым назначали кеторолак, послеоперационный период характеризовался относительно благополучным течением и наличием болей умеренной, сильной (очень сильной) интенсивности. Противопоказанием к на-

значению кеторолака служили: осложненное течение послеоперационного периода (кровотечение, шок, кома), болевой синдром слабой интенсивности, детский возраст (моложе 18 лет), непереносимость НПВП, нарушение функции почек (креатинин в сыворотке крови (1,9 мг% и более), беременность, лактация, психические расстройства, неадекватное состояние, алкоголизм, наркомания, а также сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, наличие эрозивно-язвенного повреждения ЖКТ, указания в анамнезе на кровотечение из ЖКТ.

Сопутствующие заболевания были у 59% больных, в том числе: ИБС с постинфарктным крупноочаговым и диффузным атеросклеротическим кардиосклерозом, стенокардией напряжения и покоя, гипертоническая болезнь, хронический бронхит, сахарный диабет 2 типа, ожирение, синдром ночного апноэ, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. Два и более сопутствующих заболевания имелись у 15% пациентов.

Мы изучали эффективность обезболивания кеторолаком в зависимости от метода его введения. Кеторолак при возникновении болей назначали по стандартной схеме: в разовой дозе 30 мг, вводимой внутримышечно (I группа). Максимальная суточная доза составила 120 мг (пациентам старше 65 лет максимальная суточная доза снижалась до 60–90 мг). При отсутствии или незначительном эффекте в течение 15–30 мин или при необходимости обезболивания после введения суточной дозы кеторолака дополнительно вводили опиоидные анальгетики (промедол 20 мг, подкожно).

У другой группы (II) больных (n=16) применяли постоянную внутривенную инфузию кеторолака со скоростью введения препарата 2,5–5 мг/час, что соответствовало введению суточной дозы анальгетика 90–120 мг. При выраженном болевом синдроме постоянная инфузия начиналась с введения болюсной дозы 10–15 мг. При недостаточной эффективности обезболивания дополнительно вводили промедол (20 мг, подкожно).

У всех пациентов, которым проводилось "обезболивание по показаниям", изучалось влияние кеторолака на показатели системной гемодинамики (АД, ЧСС), частоту дыхания, проводилась пульсоксиметрия в исходном состоянии и в течение 3 час после введения препарата с использованием транспортного монитора Динамап * Плюс. Больным I группы (n=12) на фоне обезболивания кеторолаком проводилась терапия гепари-

ном в дозе 15 тыс/сутки в связи с имевшейся у них опасностью развития тромбоэмболических осложнений (флеботромбоз в анамнезе, ожирение III-IV степени). В ходе контроля за системой гемостаза определялись следующие показатели: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), время P+K. Определение этих показателей производилось в 1 день после операции до начала терапии кеторолаком и гепарином, а также на 3–4 день проведения данной терапии.

Интенсивность болевого синдрома оценивали до начала обезболивания, затем в течение 4–6 час с момента инъекции анагетика и далее в течение трех последующих суток. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по двум шкалам — вербальной (0 — отсутствие боли, 1 — слабая боль, 2 — умеренная, 3 — сильная) и 10-ти балльной визуально-аналоговой — на отрезке длиной 10 см пациент отмечает интенсивность боли. Начало отрезка соответствует состоянию, когда пациент не ощущает боли (0 баллов), конец — соответствует непереносимой боли (10 баллов).

С целью количественной оценки на 10-см шкалу нанесены деления через каждый сантиметр. Степень снижения боли, выраженную в баллах, оценивали методом описательных определений: 0 баллов — без эффекта, 1 — незначительная (неудовлетворительная), 2 — удовлетворительная, 3 — хорошая, 4 — полное обезболивание. В случае отсутствия обезболивания либо при неудовлетворительной степени снижения боли действие препарата считалось неадекватным. Оценка интенсивности боли проводилась не только в покое, но и при активизации больных (кашель, дыхательная гимнастика и т.д.). В случаях, когда кеторолак применяли в виде инъекции разовой дозы определялась продолжительность обезболивающего действия препарата.

В течение всего времени проведения терапии регистрировались все нежелательные явления, отмеченные пациентами и врачом.

В группе пациентов, которым кеторолак вводился “по показаниям”, умеренный болевой синдром отмечен у 53% больных, сильный — у 47% больных. Средняя интенсивность болевого синдрома составила $7,0 \pm 0,2$ балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Рис. 7.
30 мг,
нению

В ср
инъек
7±0,2
го син
нием к
ность
ма, на
сильн
больн
твори
ватное
ки сил
котор
медол
ционн
двиге
дения
поско
сивно
В це
сле од
опера
лгетич
На вто

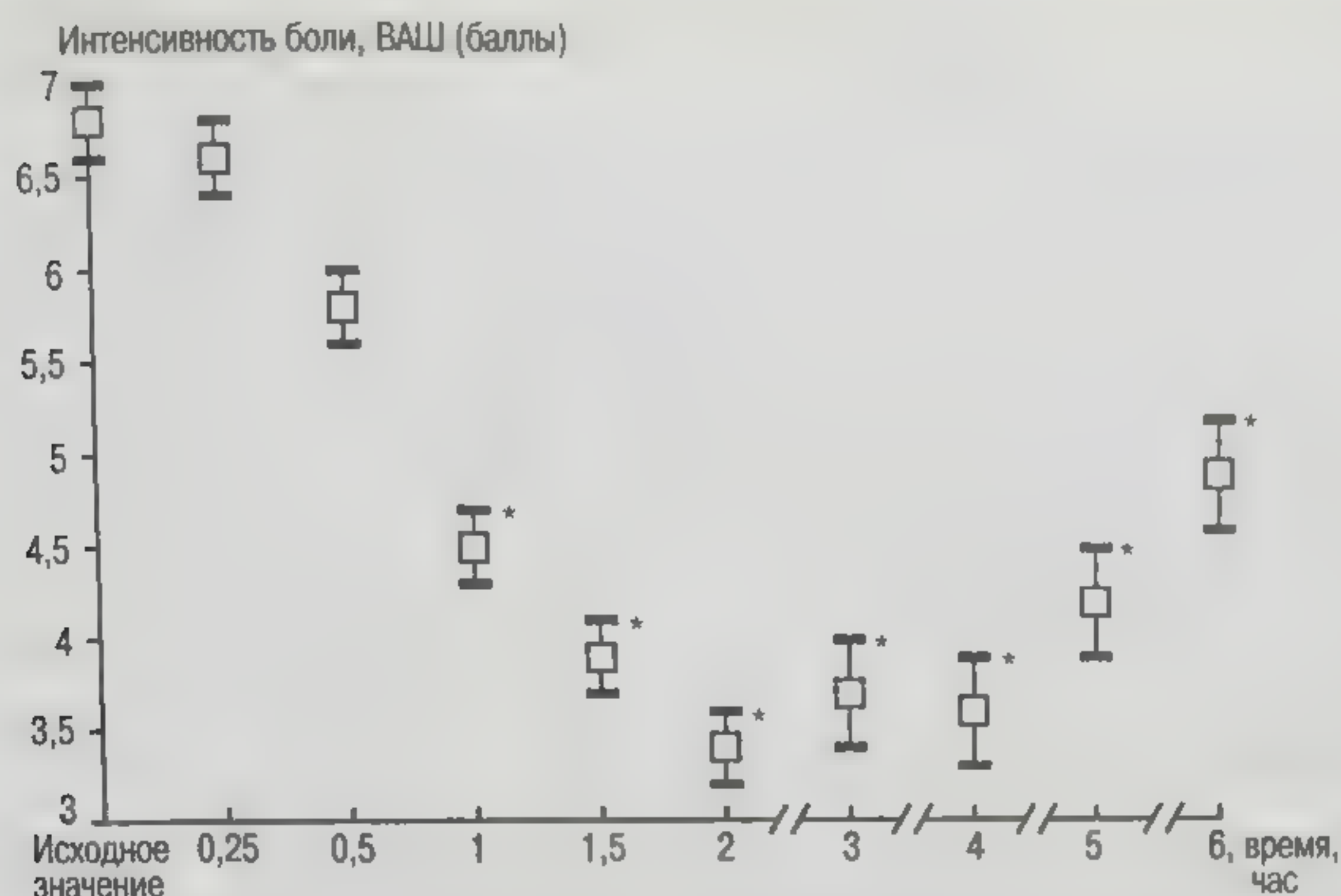


Рис. 7. Динамика интенсивности боли после инъекции кеторолака 30 мг, внутримышечно. * - значения достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходным показателем

В среднем интенсивность болевого синдрома после одной инъекции кеторолака уменьшилась практически в 2 раза — с $7 \pm 0,2$ балла до $3 \pm 0,2$ балла. Снижение интенсивности болевого синдрома отмечалось на 30 минуте с максимальным снижением к 1,5–3 часовому интервалу времени (рис. 7.). Эффективность кеторолака зависела от выраженности болевого синдрома, на фоне которого применялась терапия. Так, у пациентов с сильными болями кеторолак оказался эффективным у 75 % больных, в том числе хороших результатов было 57 %, удовлетворительных — 18 %. При болях средней интенсивности адекватное обезболивание отмечено у 91% больных. В первые сутки сильный болевой синдром оставался только у 17 % больных, которым вводили дополнительно опиоидные анальгетики (промедол 20 мг, подкожно). В последующие третьи послеоперационные сутки у 68–80% больных сохранялась легкая боль при движении, но при этом не требовалось дополнительного введения опиоидных анальгетиков. Последнее особенно важно, поскольку больные уже были переведены из отделения интенсивной терапии и находились в общехирургических палатах.

В целом адекватное обезболивание у больных I группы после однократной инъекции кеторолака в первые сутки после операции достигнуто у 83% больных, при этом хороший анальгетический эффект — у 55%, удовлетворительный — у 28 %. На вторые сутки после операции хорошая анальгетическая эф-

фективность отмечена у 75 % больных, к третьим суткам хороший анагетический эффект имел место у 96% исследованных больных. Отличного обезболивания в первый послеоперационный день не было ни у одного больного, на вторые сутки — отмечено у 2 % больных. Обезболивание кеторолаком оказалось неадекватным у 12% больных. Снижение болевого синдрома на 50 % в течение 6-часового периода наблюдения после однократного введения дозы 30 мг, внутримышечно отмечено у 73% больных. При этом уменьшение интенсивности болей выявлялось к 30 мин и сохранялось в течение всего 6-часового периода наблюдения. Максимальный обезболивающий эффект (снижение боли до $3,0 \pm 0,2$) отмечен нами ко второму часу. Продолжительность действия препарата составила от 1,5 до 12 час (в среднем по группе $6,0 \pm 0,4$ час). Длительность обезболивающего действия кеторолака более 6 час имела место у 60 % больных, более 8 часов — у 13 %.

Анагетическая эффективность кеторолака у больных в различные сроки послеоперационного периода представлена в табл. 11.

Таблица 11. Анагетическая эффективность кеторолака в послеоперационном периоде, %

Вербальная оценка обезболивания	Группа			
	"по показанию"		постоянная внутривенная инфузия	
	1 сут	2 сут	1 сут	2 сут
Отличное	—	2	—	—
Хорошее	55	75	62	89
Удовлетворительное	33	21	38	11
Неудовлетворительное	12	2	—	—

В среднем суточная доза кеторолака при его назначении "по показаниям" составила: в 1-е сутки 94 ± 2 мг, во 2-е сутки — 74 ± 4 мг, в 3-и сутки — 66 ± 4 мг. Необходимость в дополнительном введении анагетиков отмечена в течение 1, 2, 3 сут после операции у 35%, 19% и 16 % больных соответственно. В тех случаях, когда дополнительным анагетиком являлся промедол, его средняя доза в 1-е, 2-е и 3-и сутки составила 33 ± 5 , 30 ± 7 , 27 ± 7 мг соответственно. Несколько ранее нами было выявлено, что сочетанное назначение в раннем послеоперационном периоде кеторолака и трамадола после разовой внутримышечной инъекции повышает эффективность обезболивания (R.N. Lebedeva, V.V. Nikoda, R.O. Pet-

roff, 1994). Результаты этой работы послужили обоснованием для многих наших последующих клинических исследований, направленных на изучение эффективности кеторолака, применяемого различными методами в сочетании с опиоидами (бупренорфин, морфин, промедол).

У больных с постоянной инфузией кеторолака и введением "при болях" 20 мг промедола подкожно соотношение хороших и удовлетворительных результатов к 4-му часу после начала проведения обезболивания составило 60 и 40%, соответственно. Хороший результат обезболивания на первые и вторые послеоперационные сутки отмечен соответственно у 62 и 89% больных (см. табл. 11). Потребность в дополнительном обезболивании промедолом была необходима у 50 и 55% соответственно в 1 и 2 сутки после операции у больных, которым был назначен кеторолак в виде постоянной внутривенной инфузии (табл. 12). Следует отметить, что в среднем по группе интенсивность болевого синдрома до начала проведения обезболивающей терапии была менее выраженной у пациентов, которым вводили кеторолак в виде постоянной инфузии, чем в группе больных, получавших кеторолак "по показанию". Это различие объясняется ранним началом введения кеторолака на фоне слабых болей.

На наш взгляд представляется обоснованным начинать обезболивание пациентов в послеоперационном периоде как можно раньше — на фоне слабой по интенсивности боли, пока она не стала основной жалобой пациента. Устранение болевого синдрома на "пике интенсивности", когда пациенту "уже невозможно терпеть" представляет определенную сложность и при этом требуются более высокие дозы анальгетиков.

Таблица 12. Суточные дозы кеторолака и потребность в дополнительном введении промедола

Введение кеторолака	Послеоперационные сутки	Доза кеторолака, мг/сут	% больных, которым потребовалось введение промедола	Доза промедола, мг/сут
"По показаниям" Постоянная внутривенная инфузия	1	94±2	35	33±5
	2	74±4	19	30±7
	1	108±5	50	33±7
	2	90±7	55	20±0

Примечание: В случаях недостаточной эффективности кеторолака назначали промедол 20 мг подкожно.

При обезболивании опиоидными анальгетиками увеличение дозы одних (агонист-антагонисты) не всегда сопровождается повышением эффективности ("эффект потолка"), при повышении дозы других — усиливает риск развития нежелательных явлений. Один из путей повышения эффективности обезболивания в послеоперационном периоде — сочетанная терапия опиоидных анальгетиков с представителями группы НПВП. В настоящее время накоплено значительное количество исследований, подтверждающих это положение. (Н.А.Осипова и соавт., 1994); R.N. Lebedeva, V.V. Nikoda, R.O. Petroff, 1994).

О целесообразности в послеоперационном периоде сочетанного применения кеторолака с опиоидами говорит тот факт, что в эксперименте с острым висцеральным болевым синдромом без выраженного воспалительного компонента (колоректальное растяжение у крыс) кеторолак не проявляет собственного анальгетического действия, хотя значительно усиливает действие морфина. Механизм такого синергизма НПВП и опиоидов неизвестен (A.B. Malmberg, T.L. Yaksh, 1993; T.J. Maves, P.S. Pechman, S.T. Meller et al. , 1994).

Важная цель сочетанного применения кеторолака и опиоидов — обеспечение безопасности пациента, что на наш взгляд обусловлено снижением потребности в опиоидных анальгетиках. Так G.N. Kenny, C.S. McArdle, H.H. Aitken (1990) приходят к заключению о том, что увеличение парциального давления углекислого газа в артериальной крови после операции было более значительным в группе, где проводилась монотерапия морфином, чем у больных, которых обезболивали сочетанием морфина и кеторолака. Такое лечение послеоперационной боли (сбалансированная аналгезия) находит все большее распространение в клинической практике (J.B. Forrest, F. Camu, 1993).

Необходимость комбинированного лечения объясняется еще и тем, что наряду с антиноцицептивной защитой (эндогенная опиатная система) существуют и другие системы (ГАМКергическая, адренергическая, холинергическая), в той или иной степени участвующие в процессе передачи афферентной или эфферентной болевой импульсации. Изучение механизмов передачи боли, рецепторной специфичности альгогенных и анальгетических средств является сегодня одним из направлений повышения эффективности обезболивания. Достаточно сказать, что по изучению ана-

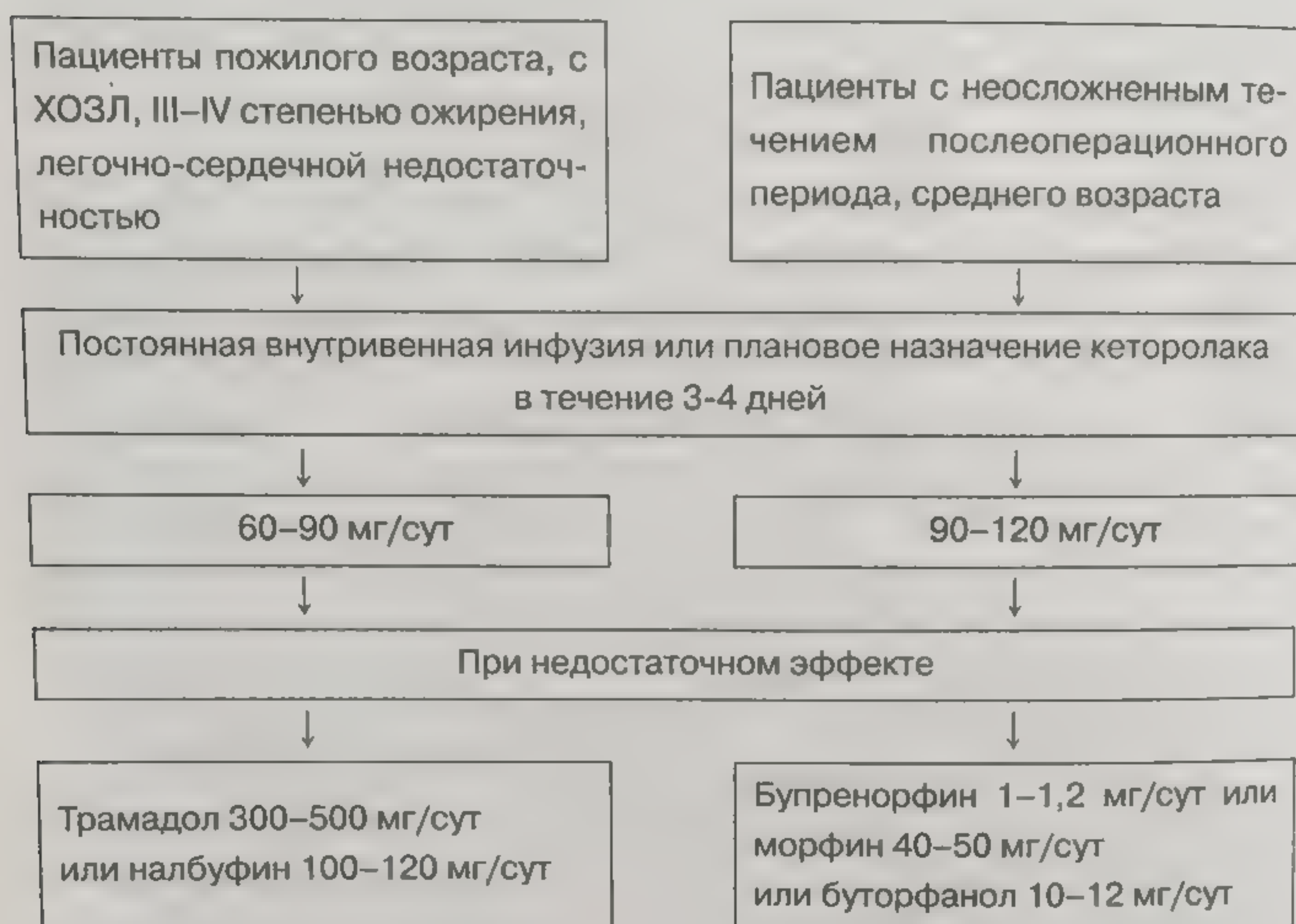
лгетической активности проводится экспериментальная и первая фаза клинического исследования небелковой природы антагониста субстанции P (A.H. Dickenson, M.M. Puig, R.G. Hill, 1997).

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе изучается опиоид-сберегающее действие препаратов группы НПВП (кеторолака, кетопрофена, диклофенака). В наших исследованиях у больных, которых обезболивали кеторолаком, значительно (на 19-55%) снижалась потребность в промедоле. Данный факт отмечен рядом авторов (Р.Н. Лебедева и соавт., 1997; G.N. Kenny, 1990).

В то же время С.Т. Hung et al. (1996), проводя исследование двойным слепым методом, не выявили опиоид-сберегающего действия кеторолака у больных с торакотомией. В представленных результатах диклофенак в дозе 75 мг достоверно снижал потребность в петидине: в контрольной группе потребление в первые послеоперационные сутки петидина составило 318 ± 132 мг, в то время как в сочетании с диклофенаком — 168 ± 118 мг, а в группе, где применяли кеторолак, потребление петидина составило 247 ± 132 мг. Такое различие в их действии авторы объясняют возможным центральным действием диклофенака. По-видимому, это может быть связано с дозой кеторолака, которую применяли авторы: наиболее эффективной суточной дозой для кеторолака, на наш взгляд, является 90 мг/сут, а минимальной суточной — 60 мг. Доза, применяемая С.Е. Hung et al. (1996), составила 30 мг в сутки. По-видимому, вывод, к которому можно прийти, основываясь на представленных данных, тот, что доза 75 мг диклофенака, которая является средней суточной, обладает бóльшим опиоид-сберегающим действием, чем средняя разовая доза кеторолака — 30 мг.

Таким образом применение кеторолака в качестве основного обезболивающего средства в послеоперационном периоде приводит к отчетливому снижению потребности в опиоидных анальгетиках (промедола, бупренорфина). Несмотря на различия в способах применения кеторолака, потребность в дополнительном введении промедола в первые сутки отмечена нами у 19–55% больных. Среди пациентов, которым все-таки требовалось дополнительное введение анальгетиков, суточная доза промедола составила во всех группах 20–45 мг, что значительно меньше стандартно рекомендуемой его средней суточной дозы (80 мг).

На наш взгляд, обезболивающая терапия в послеоперационном периоде (при отсутствии противопоказаний) должна начинаться с назначения кеторолака в качестве "базисного" анальгетика. Вариант такой схемы, в которой обезболивание в раннем послеоперационном периоде начинается с кеторолака, а в случае недостаточной эффективности назначаются опиоиды, приведена ниже:



У пациентов с умеренными болями целесообразность подобной тактики не вызывает сомнений. При недостаточной эффективности кеторолака назначается трамадол. У больных с ожидаемой или выраженной интенсивностью боли необходимо рутинно назначать кеторолак в сочетании с опиоидными анальгетиками (промедол, бупренорфин, морфин). Наряду с обезболивающим действием, как показывает наш опыт, кеторолак может применяться в качестве противовоспалительного средства в случаях послеоперационного фибринозного перикардита, плеврита.

Одной из важных дискуссионных проблем применения представителей группы НПВП у больных после хирургических вмешательств является их влияние на гемостаз. Большинство исследователей считают, что увеличение времени кровотечения, связанное с периоперационным назначением

НПВП

кеторо
вопрос
гепари
влиян
мг/сут
начина

Как
концен
что за
тальны
тельств
сверть
пласти
слеопе
К. Spov
совмес
ность:
постоя

Таблиц
обезбол
(20 тыс.

Показат

ПИ, %
АЧТВ, сек
Время Р
Фибрино
Количество
Скорость
Количество
Нб, г/л

Согла
лечения
ролака
кокинет
(0,2 л/к
сравнен
менее
взросль

кеторолака, не является клинически значимым. Поскольку вопрос одновременного применения кеторолака и малых доз гепарина остается дискуссионным, мы изучили у больных влияние совместного применения кеторолака в дозе 60–120 мг/сут и гепарина по 15–20 тыс. ЕД/сут в течение 3–4 дней, начиная с первых суток после операции.

Как видно из табл. 13, достоверно увеличивалась только концентрация фибриногена в среднем на 199 мг% ($p < 0,05$), что закономерно после хирургического вмешательства. Остальные показатели не изменялись. Хотя не найдено доказательств влияния кеторолака и малых доз гепарина на время свертываемости крови, активированное частичное тромбопластиновое время, скорость агрегации тромбоцитов, послеоперационную кровопотерю, мы согласны с мнением K. Spowart et al. (1988) и M. Hitchcock, et al. (1994), что при их совместном назначении требуется определенная осторожность: наблюдение за отделяемым по дренажам из раны и постоянный контроль за показателями гемостаза.

Таблица 13. Динамика показателей свертываемости крови при обезболивании кеторолаком на фоне введения гепарина (20 тыс. ЕД./сут.) ($n=8$)

Показатель	1 день после операции	4 день после операции
ПИ, %	86±3	85±2
АЧТВ, сек	28±2	32±3
Время P + K, сек	701±30	761±63
Фибриноген, мг%	504±51	703±64*
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	221±30	240±33
Скорость агрегации, мм/мин	16±1	16±1
Количество эритроцитов, 10 ¹² /л	4,3±0,2	4,1±0,2
Hb, г/л	128±5	124±3

Согласно данным литературы кеторолак применяется для лечения боли у детей старше 1 года. Фармакокинетика кеторолака у детей по некоторым аспектам отличается от фармакокинетики его у взрослых. У детей объем распределения (0,2 л/кг) и клиренс кеторолака (0,7 мл/мин/кг) увеличены по сравнению с их значениями у взрослых почти в 2 раза. Тем не менее период полужизни кеторолака одинаков у детей и взрослых. Детям кеторолак вводят внутривенно, в начальной

дозе 0,5 мг/кг, затем каждые 6 час в виде внутривенных инфузий в дозе 0,17 мг/кг/час с максимальной суточной дозой 90 мг и длительностью лечения 48 час. Рекомендуемая пероральная доза кеторолака у детей — 0,25 мг/кг, максимальная суточная 1 мг/кг, с продолжительностью лечения 7 дней. Кеторолак эффективен у детей в послеоперационном периоде (Hock et al., Bean-Lijewski, Hunt), в том числе тонзилэктомии (Fitz-James et al.).

Gallagher et al. провели ретроспективный анализ обезболивания кеторолаком в дозе 0,5 мг/кг или различными опиоидами у 226 детей после тонзилэктомии. Обезболивающая эффективность кеторолака была выше по сравнению с опиоидными анальгетиками. При несколько повышенном уровне кровотечений другие нежелательные эффекты после введения кеторолака возникали значительно реже. В постмаркетинговом исследовании, в которое было включено 423 ребенка в возрасте от менее 1 года до 15 лет, у 75 детей, получавших кеторолак, случаи кровотечения из ЖКТ не отмечены, в то время как у 3 из 348 детей, которых обезболивали опиоидами, имели место желудочно-кишечные кровотечения. По данным этих авторов, возникновение рвоты отмечено у 5 (18%) больных, получавших кеторолак и у 19 (73%) детей, которых обезболивали морфином в дозе 0,1 мг/кг.

В работах других авторов показано, что при обезболивании детей после тонзилэктомии кеторолак в дозе 0,9 мг/кг сравним по эффективности с фентанилом в дозе 2 мкг/кг. Преимущество кеторолака по сравнению с фентанилом выразалось в снижении на 30% частоты возникновения тошноты и рвоты. Общая частота возникновения в послеоперационном периоде у детей серьезных нежелательных эффектов при использовании НПВП, включая кеторолак, очень низкая. У детей основными факторами риска являются нарушения свертываемости крови, указание на наличие в анамнезе аллергических реакций на НПВП, дегидратация, нарушение функции почек и заболевания сердца. Таким образом в педиатрии введение кеторолака предпочтительнее обезболивания опиоидными анальгетиками, такими, как морфин. При сравнимом с морфином анальгетическом эффекте кеторолак обладает меньшим седативным действием, реже вызывает тошноту, рвоту и не угнетает дыхания.

Оценка переносимости кеторолака. Нежелательные эффекты. При применении кеторолака возможно появление по-

НПВП

бочны
групп
давл
влиян
лярноВ ц
ших ис
тяжен
ми авт
нежел
наибол
потлив
шечно
менял
ных си
препар
ренная
полнит
отменЧаст
состав
ство (1
al. (198
ных до
ми поб
препар
вокруг
внутри
30 мг д
фекты,
сонлив
потоотд
кружен
(J. ВисПобос
внутри
ного вк
диспеп
каждом
шенное
алгии, а

бочных эффектов, характерных для любого представителя группы НПВП, что связано со способностью кеторолака подавлять синтез простагландинов. Анальгетик не оказывает влияния на артериальное давление, ЧСС, насыщение капиллярной крови кислородом, частоту дыхания.

В целом, частота развития нежелательных явлений в наших исследованиях при обезболивании кеторолаком на протяжении 3–5 суток близка к результатам, полученным другими авторами. В течение данного периода частота развития нежелательных явлений отмечена у 15% больных. Среди них наиболее частыми (5,5%) были: чувство жара, повышенная потливость, возникающие через 1–1,5 час после внутримышечной инъекции препарата. В случаях, когда препарат применялся на фоне гипертермии, возникновение перечисленных симптомов совпадало с антипиретическим действием препарата. Тошнота и рвота имели место у 3% больных. Умеренная степень выраженности этих явлений не требовала дополнительного введения фармакологических препаратов или отмены кеторолака.

Частота возникновения других нежелательных эффектов составила: бессонница 3%, головокружение (1%), беспокойство (1%), умеренная сонливость (1%). По данным J.P. Yee et al. (1986), проводивших исследования кеторолака в различных дозировках от 10 до 90 мг у 144 больных, наиболее частыми побочными эффектами после внутримышечной инъекции препарата были сонливость (до 17%), тошнота (до 8%), головокружение (до 6%). В исследованиях других авторов после внутримышечного введения кеторолака 509 больным в дозе 30 мг до 20 раз за 5 послеоперационных дней побочные эффекты, возможно связанные с препаратом, проявлялись в сонливости (7%), болях в месте инъекции (2%), повышенном потоотделении (1%), тошноте (1%), головной боли, головокружении, рвоте, вазодилатации (<1% в каждом случае) (J. Buckley, 1990).

Побочные действия, обусловленные приемом кеторолака внутрь (по 10 мг 4 раза в день в течение 10 дней), у 371 больного включали: сонливость (4%), тошноту, боли в животе, диспепсию, диарею, головную боль и головокружение (2% в каждом случае), запор, нервозность, сухость во рту, повышенное потоотделение, кошмарные сны, гиперкинезию, миалгии, астению и сердцебиение (1% в каждом случае).

Имеются наблюдения более длительного применения кеторолака. M.T. Buckley, R.N. Brogden (1990) приводят данные развития нежелательных явлений при лечении кеторолаком в течение 1 года у 533 пациентов по поводу хронических болей (средняя доза 30 мг/сутки, per os). Частота их развития составила в %: боли в животе — 12, тошнота — 7, запор — 4, головная боль — 4, диарея — 3, головокружение — 3, сонливость — 3, отеки — 3, метеоризм — 2, чувство переполнения желудка — 2, рвота, стоматит, отрыжка, астения, одышка, кожная сыпь и прибавка в весе — по 1. По данным P. Rubin et al. (1990), частота отмены препарата в связи с непереносимостью при длительном (до 1 года) пероральном приеме кеторолака по 10 мг 4 раза/сутки у 553 больных и аспирина по 650 мг 4 раза/сутки у 270 больных была одинакова в обеих группах.

По данным литературы, частота случаев желудочно-кишечных кровотечений и образования пептических язв при обезболивании кеторолаком наблюдается у 1,6% больных и практически идентична аспирину. В наших исследованиях у одного больного (1%), перенесшего операцию толстокишечной эзофагопластики, через сутки после завершения пятидневного курса приема кеторолака отмечалось поступление из гастростомы небольшого количества сгустков крови. При гастроскопии был установлен диагноз геморрагического гастрита. Проводилось консервативное лечение, и в последующие сутки геморрагия не отмечалась. Больной был переведен в хирургическое отделение. Данное осложнение может быть объяснено имевшимся у пациента заболеванием желудка — атрофическим гастритом, воспалительными изменениями в области анастомоза толстой кишки и желудка.

У одной больной после операции гастрэктомии, расширенной лимфаденэктомии, спленэктомии на второй день после приема кеторолака отмечалось повышение трансаминаз. Терапия кеторолаком была продолжена под контролем биохимического исследования крови. На четвертые послеоперационные сутки их значения снизились вдвое, а в дальнейшем вернулись к норме.

У пациентов со сниженным почечным кровообращением велика роль простагландинов в поддержании адекватной почечной перфузии. Назначение кеторолака может ухудшать перфузию почек и гломерулярную фильтрацию, способствуя появлению отеков, задержке в организме калия и снижению эффективности диуретиков (C.A. DeSol, 1992; M.T. Stilman,

НПВП и

P.A. Sch
случаев
ти, связ
пациент
личива
функциТаким
застойн
простра
диурети
ся к груп
мой, алл
вами и г
ка проти
имеющи
вышени
фектов.депресс
кие пре
дигоксин
раты для
требуют
сочетани
вития не
препара
комбинаНПВП
мающих
торолака
данным
ция кето
выявила
мер в Ве
лекарств
к назначе
Многие
сичность
действие
превращ
хинолон
ми и пове
вные бол

Р.А. Schlesingen, 1990). R.I. Corelli et al. (1993) описывают 6 случаев обратимой олигурической почечной недостаточности, связанных с назначением кеторолака. В среднем возраст пациентов составлял 58 лет. Концентрация креатинина увеличивалась в среднем с 1,2 до 2,9 мг %. Восстановление функции почек наблюдалось в среднем через 2, 3 дня.

Таким образом пациенты с почечной недостаточностью, с застойной сердечной недостаточностью, гиповолемией, распространенным атеросклерозом, с сопутствующей терапией диуретиками, а также пациенты старческого возраста относятся к группе риска для терапии кеторолаком. У больных с астмой, аллергией на аспирин и другие НПВП, пептическими язвами и геморрагическими синдромами назначение кеторолака противопоказано. Сочетание кеторолака с препаратами, имеющими высокую связь с белками плазмы, приводит к повышению их концентрации в крови и усилению взаимных эффектов. К таким препаратам относятся трициклические антидепрессанты, барбитураты, некоторые противоэпилептические препараты (например фенитоин и вальпроевая кислота), дигоксин, соли лития, метотрексат, антидиабетические препараты для приема внутрь. Подобные сочетания допустимы, но требуют врачебного наблюдения (В. Гумулка, 1995). Поскольку сочетание двух НПВП значительно усиливает вероятность развития нежелательных явлений, применение такой комбинации препаратов крайне нежелательно. Исключение составляют комбинации с парацетамолом (Гумулка В., 1995).

НПВП увеличивают риск кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты. Вопрос сочетанного применения кеторолака и гепарина в настоящее время остается спорным. По данным K. Spowart, I.A. Greer, M. McLaren et al. (1988), комбинация кеторолака с гепарином (варфарином) в малых дозах не выявила каких-либо взаимодействий. В то же время, например в Великобритании, комитет по безопасному применению лекарственных средств включил в качестве противопоказания к назначению кеторолака терапию гепарином (H. Kehlet, 1995). Многие НПВП снижают эффективность и повышают нефротоксичность "петельных" диуретиков, тормозят гипотензивное действие (β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента). НПВП усиливают сродство фторхинолонов (ципрофлоксацин) с ГАМКергическими рецепторами и повышают частоту появления таких симптомов, как головные боли, нарушение сна, состояние тревоги, галлюцинации

(В. Гумулка, 1995). Следует учитывать замедление выведения почками аминогликозидных или β -лактамовых антибиотиков при сочетанном с кеторолаком применении, особенно у пациентов старческого возраста (В. Гумулка, 1995).

Таким образом, принимая во внимание патогенетические механизмы формирования послеоперационной боли, в случаях необходимости кеторолак может применяться у 30-50% больных в качестве самостоятельного анальгетика.

После небольших и малотравматичных операций при умеренных болях целесообразно использовать монотерапию кеторолаком.

В зависимости от интенсивности болевого синдрома, сроков применения кеторолака в послеоперационном периоде частота хороших результатов обезболивания кеторолаком составляет от 55 до 96%.

При обширных хирургических вмешательствах у пациентов с выраженным болевым синдромом следует использовать кеторолак в качестве базисного препарата, комбинируя его с опиоидами. Сочетанное применение кеторолака с опиоидными анальгетиками позволяет улучшить качество аналгезии: повысить частоту хороших результатов обезболивания и снизить частоту и тяжесть нежелательных явлений. Одна из причин такого эффекта — снижение потребления опиоидных анальгетиков. Сочетанное применение кеторолака и промедола у пациентов в послеоперационном периоде снижает потребность в последнем на 14-50%.

Предпочтительным методом обезболивания в послеоперационном периоде является назначение КПО опиоидами (бупренорфин, трамадол, морфин, налбуфин) совместно с плановым назначением кеторолака в суточной дозе 90–120 мг. Может быть использован метод постоянной инфузии (с помощью обычного перфузора) суточной дозы кеторолака со скоростью 3–5 мг/час в сочетании с опиоидным анальгетиком, назначенным “по-показаниям” (см. схему на стр. 60). Кеторолак в рекомендуемых дозах, с учетом противопоказаний — относительно безопасный анальгетик для лечения пациентов с острой болью.

Обезболивание в раннем послеоперационном периоде кеторолаком на фоне терапии гепарином в дозе 15–20 тыс. ЕД. возможно, но при этом необходим тщательный контроль за показателями свертывающей системы крови.

В целом частота нежелательных явлений при внутривенном введении кеторолака составляет 15 %.

К другим представителям группы НПВП, которые можно применять не только в качестве одного из адъювантов фармакотерапии острой боли, но как основное обезболивающее средство, относятся производные группы пропионовой кислоты (кетопрофен, тиапрофеновая кислота и др.), оксикамов (хлортеноксиам).

Кетопрофен (Орувель) относится к группе НПВП и является производным пропионовой кислоты (табл.14). Результаты значительного числа исследований демонстрируют высокую обезболивающую эффективность кетопрофена в хирургии в качестве препарата для "упреждающей" (pre-emptive) анальгезии, послеоперационного обезболивания (R. Krumpholz et al., 1997), а также, при острой боли, обусловленной почечной коликой (M. Walden, J. Lahtinen, E. Elavander, 1993), в акушерстве и гинекологии (T. Kantor, M.B. Cavaliere, M. Hopper et al., 1984; M.G. Rorarius, P. Suominen, G.A. Baer et al., 1993; H. Eriksson, 1995), онкологии (J. Stambauh, J. Drew, 1988).

Таблица 14. Некоторые показатели фармакокинетики нестероидных противовоспалительных средств, применяемых парентерально (внутривенно, внутримышечно) в качестве анальгетиков в интенсивной терапии и скорой медицинской помощи

Кислоты	Препарат	Средняя разовая доза, г	Средняя суточная доза, г	Начало действия, мин	T _{1/2} , ч	Связывание с белками, %
Салициловая	Ацетилсалициловая кислота (АСК)	0,5	2	15	0,2	70-90%
Пропионовая	Кетопрофен	0,1	0,2-0,3	45	6	99
Фенилуксусная	Диклофенак	0,075	0,075	30	2	99
Арилуксусная	Кеторолак	0,01-0,03	0,09	30	5-7	99
Пиразолонь	Метамизол	1-2	3	15-30	24	85
Оксикамы	Лорноксикам	0,008	0,024	30	4	99

Анальгетическая эффективность кетопрофена обусловлена периферическим и центральным механизмами действия. В пользу последнего свидетельствует тот факт, что препарат, обладая высокой липофильностью, легко проникает че-

рез гематоэнцефалический барьер (Netter и соавт., 1985). Кроме того в работах J.C. Willer, J.M. Herrewyn (1987) показано, что после инъекции кетопрофена имеет место увеличение интенсивности порога раздражения при нанесении болевого воздействия на сгибатель двуглавой мышцы бедра. Это позволяет говорить о наличии у кетопрофена центрального ингибирующего действия на спинальном или супраспинальном уровнях.

Наш опыт обезболивания Орувелем (кетопрофен) в виде внутривенной постоянной инфузии со скоростью 12,5 мг/час, в суточной дозе до 300 мг показывает, что препарат обладает хорошей анальгетической активностью, позволяющей применять его в качестве монотерапии после нетравматичных операций или в сочетании с опиоидами — после обширных хирургических вмешательств. Разовая доза кетопрофена составляет 100 мг, максимальная суточная — 300 мг. Препарат применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно) и энтерально в таблетках по 50 мг, свечах — по 100 мг.

Другим представителем производных арилпропионовой кислоты является **тиапрофеновая кислота (сургам)**, которая в течение 20 лет более чем в 100 странах мира рутинно применяется в клинической и амбулаторной практике. Высокая эффективность обезболивающего и противовоспалительного действия препарата объясняется тремя механизмами: ингибирует действие циклооксигеназы (блокирует биосинтез и высвобождает простагландины PgE_2 и PgF_2); подавляет миграцию нейтрофилов в очаге воспаления; снижает уровень интерлейкинов (IL 1, IL6).

Таким образом тиапрофеновая кислота — препарат периферического действия, поскольку угнетает болевое раздражение на начальном этапе генерации боли. Тиапрофеновая кислота вызывает относительно селективное подавление синтеза вышеуказанных простагландинов и практически не влияет на активность простациклина (PgI_2), обладающего защитным действием на слизистую оболочку желудка. При приеме per os в разовой дозе 300 мг максимальная концентрация тиапрофеновой кислоты в плазме крови наступает через 30-60 мин. Средняя суточная доза тиапрофеновой кислоты составляет 600 мг. Период полувыведения — в среднем 12 часов. Следовательно, для поддержания оптимального терапевтического результата достаточно одно- или двухразового приема в сутки.

В гериатрической практике для поддерживающего лечения препаратом достаточно приема свечи один раз в день дозировкой 300 мг. Учитывая существование потенциальной опасности возникновения острых циститов при применении тиапрофеновой кислоты, в целях предупреждения таких нежелательных явлений не следует назначать ее пациентам с заболеваниями мочевыводящих путей и необходимо немедленно прекратить лечение при возникновении частого мочеиспускания, ноктурии, болей при мочевыделении, гематурии.

Диклофенак натрия является производным фенилуксусной кислоты (см. табл. 14.). У пациентов с острой болью применяется в травматологии, ортопедии, в послеоперационном периоде, в качестве препарата для "упреждающей" аналгезии, при невралгиях, болях в спине. Опиоид-сберегающий эффект отмечен рядом авторов. После однократного внутримышечного введения диклофенака в дозе 75 мг действие наступает через 30–60 мин. Диклофенак оказывает преимущественно противовоспалительное и аналгетическое действие. Препарат можно применять внутривенно, капельно в течение 1–3 часов. После введения начальной дозы (25 мг) в течение 15–30 мин, далее продолжают инфузию со скоростью 5 мг/час (из расчета максимальной суточной дозы — 150 мг). Наш опыт показывает, что у больных в послеоперационном периоде диклофенак особенно показан при болевом синдроме, обусловленном воспалением (реактивный перикардит, плеврит и др.). К сожалению, продолжительность парентерального применения диклофенака не должна превышать двух дней.

При длительной терапии НПВП необходимо помнить об их повреждающем влиянии на слизистую ЖКТ, особенно у больных пожилого возраста. К другим факторам риска относятся наличие язвенной болезни ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагического синдрома, одновременное применение кортикостероидов, почечная, печеночная недостаточность. Трудно, даже с учетом факторов риска, при приеме НПВП предвидеть возможность возникновения кровотечения и перфорации в ЖКТ. Проведение профилактики сводится к одновременному приему с НПВП и антацидных средств, сукральфата, мизопростола, H₂-блокаторов. Пероральный прием простагландина E₁ — мизопростола является эффективным средством, подтвержденным эндоскопическими исследова-

ниями, а также средством профилактики развития язв желудка и 12-перстной кишки, вызванных применением НПВП.

Одним из новых представителей группы НПВП является **лорноксикам (ксефокам)**, который относится к группе оксикамов с короткой (период полувыведения менее 4 час) продолжительностью действия (см. табл 14). В настоящее время начинает применяться в хирургии (W. Ilias, M. Jansen, 1996; D.E. Rosenow, I. van Krieken, D. Stolke et al., 1996), при травме (W. Frensel, F.W. Kursten, 1995). Использование в течение первых послеоперационных суток лорноксикама и морфина методом КПО выявило практически их одинаковое потребление за указанный период времени — 20 и 22 мг соответственно. При сравнении лорноксикама в различных дозах и петицина в дозе 50 мг выявлено, что при одинаковой эффективности анагетиков (8 и 50 мг) переносимость первого была значительно лучше.

Наш опыт применения таблетированной формы лорноксикама в разовой дозе 8–16 мг (суточная 24–32 мг) в течение 3–5 дней у пациентов после нетравматичных операций в сосудистой хирургии, на органах брюшной полости (лапароскопическая холецистэктомия) показывает, что лорноксикам обладает хорошей обезболивающей эффективностью, в подавляющем большинстве случаев положительно оцениваемой как пациентом, так и врачом. Таблетированная форма лорноксикама начинает действовать в течение 45–60 мин с момента приема, при этом продолжительность действия составляет 4–5 час. В целом по группе больных, у которых применяли лорноксикам, адекватное обезболивание имело место в 85% случаев. Лорноксикам хорошо переносится, нежелательная реакция в виде диспептических явлений (тошнота) отмечена нами у 5% больных.

Согласно результатам, полученным на II — III фазах исследования, в котором участвовало 4349 пациентов, длительность приема лорноксикама варьировала, составляя максимум у 600 больных 1 год (W. Frenzel, F.W. Kursten, 1995). По данным этих авторов, частота развития нежелательных явлений в целом по группе составляет 24,9%, при этом прослеживается их дозозависимый характер. К наиболее частым нежелательным явлениям относятся желудочно-кишечные осложнения в виде диспепсии, болей в животе, тошноты, диареи, рвоты. Исследования, выполненные на добровольцах с применением лорноксикама в течение двух недель

НПВП

в дозе
казате
рассм
ми пр
при дл
нежел
тов по

Счит
ставит
де лио
екций
речет
приме
период
стижен
позвол
больны
соавт.,
няется
казани
заболе
лергич
ца) по
кий ди
функци

Мет

лгетик
меняет
средне
гими л
тическ
лептич
ясност

Согл
тивные
тическ
Schmic
тивнос
ласти в
лизует
тамизо
вием.

в дозе 4 и 8 мг/сут, не выявили достоверных изменений показателей гемостаза. Существенным отличием, которое рассматривается как преимущество по сравнению с другими представителями группы НПВП, является тот факт, что при длительном приеме риск развития желудочно-кишечных нежелательных явлений не повышается у женщин и пациентов пожилого возраста.

Считаем оправданным, скорее традиционно, кратко представить **ацетилсалициловую кислоту (АСК)**, которая в виде лиофилизированного порошка для внутримышечных инъекций и внутривенных инфузий в разовой дозе 0,5–1 г (в пересчете на АСК) и суточной — 2 г (в пересчете на АСК) может применяться для лечения острой боли в послеоперационном периоде, при травматических повреждениях. Наряду с достижением адекватного обезболивания применение АСК позволяет в 3 раза снизить дозу опиоидного анальгетика у больных в послеоперационном периоде (Н.А. Осипова и соавт., 1994). В случаях гипертермии у больных АСК применяется в качестве жаропонижающего средства. Противопоказаниями к назначению АСК являются эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ, указания в анамнезе на возникновение аллергических реакций (отек Квинке, бронхоспазм, крапивница) после приема других НПВП, гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, выраженные нарушения функции почек, повышенная чувствительность к препарату.

Метамизол (анальгин, дипирон) — неопиоидный анальгетик (см. табл. 14), производный пиразолона, широко применяется в России для лечения острой боли слабой или средней интенсивности. Часто метамизол сочетается с другими лекарственными средствами, потенцирующими анальгетический эффект: спазмолитическими, снотворными, нейролептическими препаратами. К сожалению, пока нет полной ясности в безопасности применения метамизола.

Согласно экспериментальным данным метамизол и его активные метаболиты (аминофеназон) проявляют свое анальгетическое действие на уровне спинного мозга. Работами Schmidt, Schaible показано, что увеличение нейрональной активности, вызванной активацией болевых рецепторов в области воспаления в коленном суставе крыс и кошек, нормализуется применением аспириноподобных препаратов. Метамизол обладает в этих случаях слабым, медленным действием. Наоборот, системное введение метамизола у крыс с

повышенной нейрональной активностью в задних рогах спинного мозга, вызванной воспалением коленного сустава, приводит к очень быстрой нормализации этих процессов. Представляется, что действие препарата состоит в снижении образования простагландинов в спинном мозге. Метамизол не обладает ulcerогенным действием, нефротоксичностью, поскольку анагетик и его метаболиты не накапливаются в слизистой ЖКТ и почках.

L.G. Ibarra-Ibarra et al. (1993) демонстрируя результаты двойного слепого параллельного исследования внутримышечного введения кеторолака 30 мг и дипирона 2,5 г, показывают, что последний обладает сравнимой эффективностью с представителями группы НПВП и слабыми опиоидами. Сравнение однократного внутримышечного введения метамизола в дозе 2,5 г и петицина 100 мг у больных, оперированных на органах брюшной полости, не выявило достоверных различий в их эффективности. Действие метамизола наступает через 5-10 мин после внутривенного введения. Метамизол обладает спазмолитическим действием и в дозе 2,5 г в виде медленной внутривенной инъекции с успехом может быть применен для купирования почечной, печеночной колики. Остается неясным, является ли спазмолитическое действие метамизола вторичным по отношению к анагетическому действию или оно первично. Метамизол обладает некоторыми преимуществами перед опиоидами, которые, угнетая сознание, затрудняют проведение дифференцированного диагноза при "остром животе" (панкреатит, аппендицит, перфорация кишечника, тромбоз мезентериальных сосудов и др.)

Метамизол расслабляет гладкую мускулатуру сфинктера Одди, желчного пузыря и мочевых путей. У больных с радиологически подтвержденной полной окклюзией мочеточника камнями метамизол снижает давление в почечных лоханках, что подтверждено при чрезкожной нефростомии. По данным сцинтиграфии, проведенной во время почечной колики, внутривенное введение метамизола в дозе 2,5 г нормализует пассаж мочи из почечных лоханок, что указывает на снижение тонуса гладкой мускулатуры мочевыводящих путей.

Опубликованы результаты значительного количества открытых, сравнительных исследований с применением двойного слепого метода. В обзорное сравнительное исследование включено более трех с половиной тысяч пациентов, у ко-

НПВП и

торых к
мизоло
оидами
никнове
ходят к
бора сл
(1995);
меняютвой доз
желател
ров — G
операци
мадола
четливоНекот
ции) отк
го разви
цитоз) и
ных ана
al., 1978Нежел
проведе
казал, чт
од 18-48
60 лет (
агрануло
вновь ф
среднем
рует от 1
ции, где
развития
(0,0008%которых
Для о
или иног
браны па
гноза пр
мизол. З
левания
пользова
цилаты и
яние мет

торых купировали колики опиоидными анальгетиками и метамизолом. Анализ результатов показал, что в сравнении с опиоидами при парентеральном введении метамизола риск возникновения нежелательных явлений был ниже. Авторы приходят к выводу, что для купирования колики препаратом выбора следует считать метамизол. Другие — G. Stankov et al. (1995); G. Tempel, B. von Hundelshausen, W. Reeker, (1996) применяют его у больных в послеоперационном периоде в разовой дозе 2–2,5 г с хорошим эффектом и минимальными нежелательными явлениями (10–12% больных). Группой авторов — G. Stankov et al. (1995) выявлено, что при острой послеоперационной боли метамизол в дозе 2,5 г эффективнее трамадола в дозе 100 мг. G. Tempel et al. (1996) указывают на отчетливое опиоид-сберегающее действие препарата.

Некоторые другие зарубежные авторы (например в Швеции) отказались от применения метамизола из-за возможного развития серьезных нежелательных эффектов (агранулоцитоз) или появления новых, более безопасных и эффективных анальгетиков, например из группы НПВП (F.H. Meyers et al., 1978).

Нежелательные явления метамизола. Тщательный анализ, проведенный в исследовании G. Glaeske (Бостон, 1986), показал, что среди всех заболевших агранулоцитозом за период 18–48 мес наиболее часто встречаются женщины старше 60 лет (36%). У детей дошкольного возраста заболевание агранулоцитозом не зарегистрировано. Ежегодное число вновь фиксируемых случаев агранулоцитоза составляет в среднем 6,2 случаев на 1 млн популяции (0,0006%) и варьирует от 1,7 (Милан) до 9 на 1 млн (Будапешт) жителей. В Швеции, где метамизол не поступает на рынок с 1978 г, частота развития агранулоцитоза составляет 8 случаев на 1 млн (0,0008%) и, таким образом, выше, чем в других странах, в которых метамизол применяется широко (табл. 15)

Для определения причинной связи между приемом того или иного анальгетика и развитием агранулоцитоза были отобраны пациенты, которые за неделю до установленного диагноза принимали какие-либо анальгетики, в том числе метамизол. За неделю до возникновения первых симптомов заболевания из 221 пациента, принимавших анальгетики, 51 — использовали, по крайней мере, 1 дозу метамизола, 43 — салицилаты и 25 заболевших — парацетамол. Таким образом влияние метамизола на состояние кроветворной системы оста-

Таблица 15. Частота случаев регистрации агранулоцитоза в разных странах с учетом фактора риска за период от 18–48 мес (G. Glaeske, 1986)

Страна	Число случаев	Частота случаев на 1 млн жителей/год
ФРГ	122	6,3 (0,0006%)
Западный Берлин	38	4,6 (0,0005%)
Испания, Барселона	85	5,7 (0,0006%)
Израиль	76	6,5 (0,0007%)
Венгрия, Будапешт	52	9 (0,0009%)
Швеция, Стокгольм	22	8 (0,0008%)
Италия, Милан	15	15 (0,0002%)
Болгария, София	12	5,4 (0,0005 %)
Всего	422	6,2 (0,0006%)

ется до конца не вполне ясным. Очевидно, для снижения риска развития агранулоцитоза или апластической анемии не следует назначать препарат пациентам старше 60 лет, а также в случаях имеющегося заболевания крови.

К числу других неопиоидов относятся аналгетики, действие которых несколько отличается от классических представителей группы НПВП, например *парацетамол* и его предшественник — *пропацетамол* и комбинированные аналгетики (триган-Е и др.).

Парацетамол (ацетаминофен). Возросший интерес к этому аналгетику не случаен. Создание внутривенной формы предшественника парацетамола — *пропацетамола* позволяет применять его при острых болях. Механизм действия парацетамола остается не вполне ясным. Предполагается, что он ингибирует преимущественно простагландины в спинном и головном мозге (R. Gueiu et al., 1991). После внутривенного введения пропацетамол определяется в значимой концентрации в спинномозговой жидкости. Его важная особенность состоит в том, что препарат не угнетает простагландины в периферических тканях, благодаря чему он лишен многих нежелательных эффектов, присущих группе НПВП: ulcerогенного, влияния на агрегацию тромбоцитов. Это расширяет показания к его применению в терапии острой боли, в том числе у пациентов с коагулопатиями (гемофилия, болезнь Виллебранда). Кроме того пропацетамол может применяться в сочетании с представителями НПВП или опиоидами. При

внутривенно
и продолж
(1997), при
в послеоп
эффективн
рационном
ливания ке
ходят к зак
паратами,
бирует син
влиять на
ное преим
хирургичес

Считаем
четливая и
фармаколо
преимущес
новых мощ
танила, сег
компонент
ограничен
более пер
НПВП с се
Несколько
возможность
аналгетиче
кое раздел
честве ана
ковое игра

внутривенной инъекции действие наступает через 15–30 мин и продолжается в течение 4–6 час. E.M.A. Forastiere et.al. (1997), применяя пропакетамол в суточной дозе 8 г у больных в послеоперационном периоде, указывают на его хорошую эффективность. С. Aurilio et al., 1997, сравнивая в послеоперационном периоде эффективность и безопасность обезболивания кеторолаком и пропакетамолом у 110 больных, приходят к заключению, что аналгезия, вызываемая этими препаратами, одинакова. В то же время пропакетамол не ингибирует синтез тромбокаса A_2 , и следовательно не может влиять на продолжительность времени кровотечения. Данное преимущество повышает безопасность больных после хирургических вмешательств (С. Aurilio et al., 1997).

Считаем важным указать, что в мире прослеживается отчетливая и вполне закономерная тенденция по созданию фармакологическими компаниями анальгетиков, обладающих преимущественно неопиоидной активностью. Применение новых мощных опиоидных анальгетиков, например ремифентанила, сегодня возможно только в качестве аналгетического компонента в сбалансированной анестезии, следовательно, ограничено операционной. Для лечения острой боли считаем более перспективным создание представителей группы НПВП с селективным ингибированием циклооксигеназы-2. Несколько механизмов действия НПВП предполагают возможность их разделения на препараты с преимущественным аналгетическим или противовоспалительным действием. Такое разделение позволит применять данные препараты в качестве анальгетика даже в ситуациях, когда воспаление как таковое играет незначительную роль.

ГЛАВА 3

КОНТРОЛИРУЕМАЯ ПАЦИЕНТОМ АНАЛГЕЗИЯ

3.1 ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНЫМИ СХЕМАМИ НАЗНАЧЕНИЯ АНАЛГЕТИКОВ

Аналгезия, контролируемая пациентом, или обезболивание "по-требованию" служит альтернативой традиционно применяемому – "по показаниям" или плановому назначению анальгетика. В настоящее время метод контролируемой пациентом аналгезии¹ (Patient-Controlled Analgesia, PCA) рассматривается в качестве "золотого стандарта" для послеоперационного обезболивания. КПО дает возможность пациенту, основываясь на собственных ощущениях, самому определить интенсивность болевого синдрома, необходимость и частоту применения анальгетика, самостоятельно, путем заранее установленных врачом доз осуществить введение анальгетика с помощью программируемого шприцевого перфузора.

Впервые идея о возможности самому больному контролировать болевые ощущения самостоятельным введением анальгетика была осуществлена на практике P.H. Sechzer (1968; 1971). Первые попытки применения внутривенного КПО были предприняты еще в середине 60-х годов (P.H. Sechzer, 1968; J.S. Scott, 1970). Приборы, применявшиеся в исследованиях, где роженицы могли сами регулировать скорость введения раствора анальгетика, явились прототипами современных аппаратов для КПО, в которых пациент при нажатии на кнопку пульта получал дозу препарата, установленную врачом (W.H. Forrest, P.W. Smethurst, M.E. Kienitz, 1970.; M. Keeri-Szanto, 1971; P.H. Sechzer, 1971; J.M. Evans, M. Rosen, J. MacCarthy et al., 1976).

¹ На наш взгляд, наиболее правилен термин "контролируемое пациентом обезболивание", сокращенно КПО, который мы будем применять в дальнейшем.

Контроли

Особым
ром под
можност
ученый
создан п
ния анал
дельно д
фузор ре
рование
ность во
вышает б

Обосно
торых до
доз анал
мами: "по
ном станд
сти данно
ной вари
фекта на
чительно
другого (

В зару
чество р



Рис. 8. Г
зарубежны

Особый вклад в широкое распространение КПО, при котором подчеркивались преимущества данного метода в возможности обезболивания самим больным, внес канадский ученый M.Keeri-Szanto (1972; 1976; 1979). В 1970 г. им был создан прибор для КПО, где наряду с возможностью введения анагетика предусматривалось программирование предельно допустимой дозы и времени, в течение которого перфузор рефрактерен к нажатию кнопки больным. Программирование данных параметров, несомненно, снижает вероятность возникновения передозировки, и следовательно, повышает безопасность метода.

Обоснованием к применению КПО послужили работы, в которых доказывалась большая эффективность малых и частых доз анагетика по сравнению с рутинно применяемыми схемами: "по показанию", "при болях", где назначались в основном стандартные дозы. Другой довод в пользу перспективности данного метода — заключение ряда авторов о значительной вариабельности действия опиоидов: от отсутствия эффекта на введение дозы препарата у одного до развития значительного угнетения дыхания, вызванного такой же дозой у другого (W.D. Lin, A.R. Aitkenhead, 1991).

В зарубежной печати опубликовано значительное количество работ о применении КПО (рис.8). В настоящее

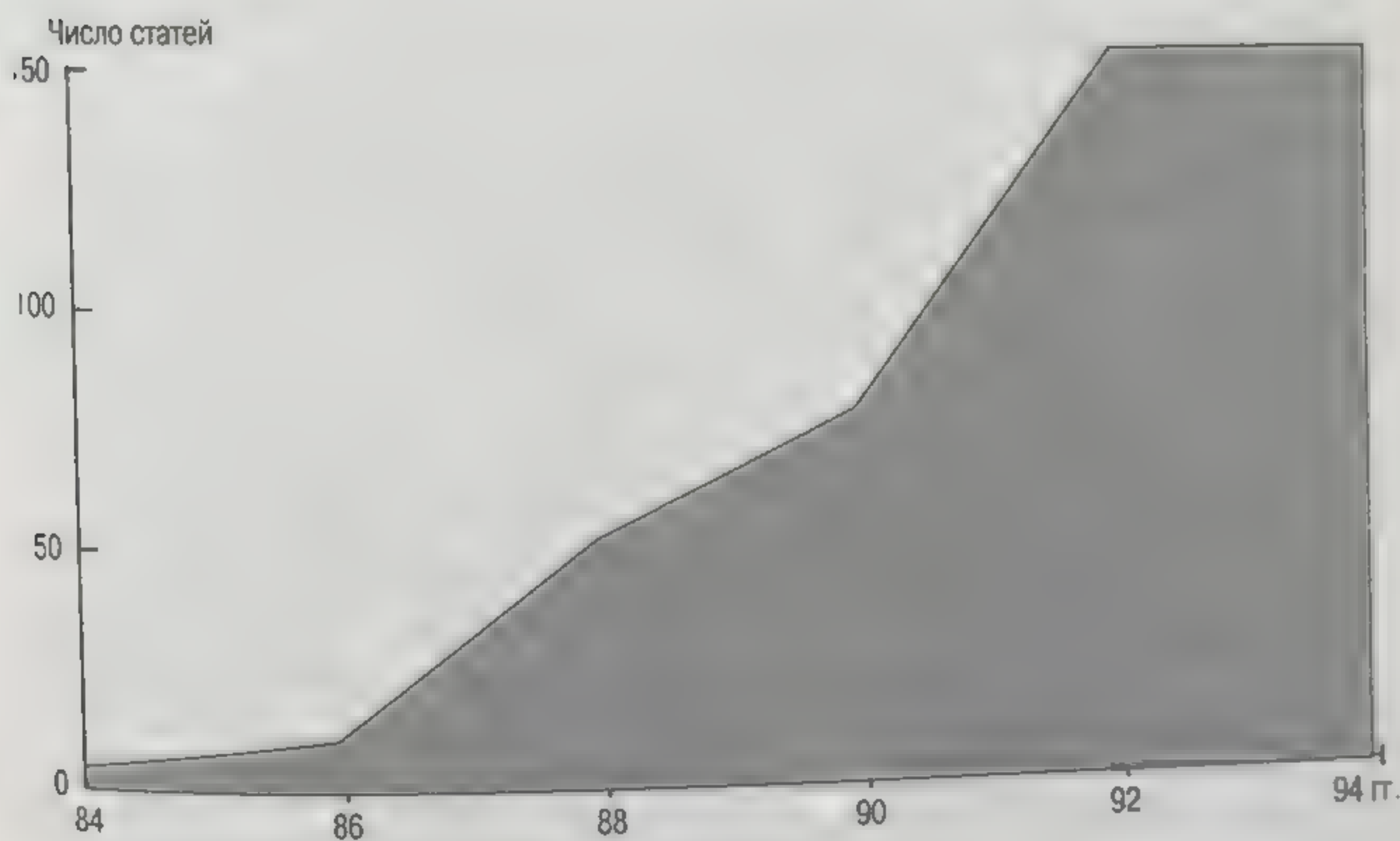


Рис. 8. Публикация научных статей по КПО в медицинских зарубежных журналах (Medline 1984–94)

время КПО широко применяется в хирургической практике, у раковых больных в стационаре, в амбулаторных (M.L. Citron, J.M. Kalra, V.L. Selizer et al., 1992) и домашних условиях (A.B. Patt, 1992), при хроническом болевом синдроме (B. Kay, 1981; R.L. Bennett, W.D. Griffen, 1983; R.L. Bennett, 1985; R.E. Bullingham, O.L. Jacobs, H.J. McQuay, 1986; H.F. Hill, C.R. Chapman, J.A. Kornell, 1990). Применение КПО морфином (подкожно) у раковых пациентов в амбулаторной практике, в том числе у 69% — в домашних условиях оказалось эффективным в 95% случаев (G. Swanson, J. Smith, R. Bulich et al., 1989). КПО эффективно применяется в акушерстве (G. Barrier, M. Harmer, 1985; J.M. Evans, H. David, M. Rosen et al., 1976; D.R. Gambling, G.H. McMorland, P. Yu et al., 1990; S.Z. Lysak, J.S. Eisenach, C.E. Dobson, 1990). По мнению M. Choiniere et al. (1992), КПО является эффективным и безопасным методом обезболивания и может выборочно применяться у больных с ожогами.

M. Rosenberg (1992) описывает опыт применения метода КПО в стоматологии, C.R. Cannon (1990) — в челюстно-лицевой хирургии.

В педиатрии КПО применяется в послеоперационном периоде (L. Bender et al., 1990; M. Irwin, J.A. Gillespie, N.S. Morton, 1992; F. Veyckemans, 1992; N. Llewellyn, 1993). С этой целью у детей используются различные опиоидные анальгетики. Так, J.D. Tobias, D.K. Baker (1992) с хорошими результатами применяли КПО фентанилом. Для безопасности на начальных этапах внедрения метода требуется тщательный мониторинг — постоянная пульсоксиметрия, регулярно через каждый час контроль ЧД. T.R. Vetter (1992), сравнивая КПО морфином и меперидином у 50 детей (8–16 лет) в послеоперационном периоде приходит к выводу, что первый значительно сильнее снижает интенсивность боли. D.R. Ponder, D.J. Steward (1992) представлен обзор литературы по применению различных методов обезболивания и, в том числе КПО у детей. M.J. Mowbray, P.B. Gaukroger (1990) описывают три наблюдения проведения длительного КПО (более месяца) морфином у детей. При этом авторы не отмечали клинических симптомов развития привыкания. Применение обезболивающих препаратов методом КПО может осуществляться внутривенно, подкожно (P.F. White, 1990), внутримышечно (M. Harmer, P.J. Slattery, M.

Контролиру...

Rosen et al.
R. Eimerl, F.
W. Florian e

Таким об

Северной

T. Baumann

M. Rosen,

B. Dahlstro

W.B. Runci

A.G. Befton

A.D. Minkov

ли (в стаци

(послеопер

лых, так и у

ния — внут

ных медици

Рассматр

дартному н

вом авторо

первого явл

ния согласо

твое дости

в течение н

поддержан

крови, экон

ние частот

вращения

предусмот

да показате

но допусти

К важны

время отно

ление дост

ния ("по тр

новременн

зопасности

зывают, что

ного КПО я

поддержив

доза (конт

J.M. Kreitz

M.T. Kluger

Rosen et al., 1983), эпидурально (J. Chrubasik, 1984; 1985; R. Eimerl, F. Magora, Y. Shir et al., 1986; H. Suttman, G. Juhl, W. Florian et al., 1988).

Таким образом КПО активно применяется во всем мире: в Северной Америке (M. Keeri-Szanto, 1971; R.L. Bennett, T. Baumann, R.L. Batenhorst, 1982;) в Европе (J.M. Evans, M. Rosen, J. MacCarthy et al., 1976; A. Tamsen, P. Hartvig, B. Dahlstrom et al., 1979), в Австралии (P.E. Macintyre, W.B. Runciman, R.K. Webb, 1990), в ЮАР (P.M. Upton, A.G. Befton, H.S. Minkowitz, 1992; F.A. Shipton, A.G. Befton, A.D. Minkowitz, 1993) при лечении острой и хронической боли (в стационаре, амбулаторно) различного происхождения (послеоперационная, раковая, ожоговая и т.д.) как у взрослых, так и у детей. Наиболее распространенный путь введения — внутривенный. В России КПО применяется в единичных медицинских учреждениях.

Рассматривая метод КПО в качестве альтернативы стандартному назначению аналгетических средств, большинством авторов признается, что основными преимуществами первого являются: обеспечение эффективного обезболивания согласно индивидуальным потребностям больного, быстрое достижение желаемого эффекта, сокращение времени, в течение которого пациент находится без обезболивания, поддержание стабильной концентрации аналгетика в плазме крови, экономия времени медицинского персонала, снижение частоты развития побочных эффектов. С целью предотвращения передозировки препарата больным в приборе предусмотрена возможность программирования целого ряда показателей (локаут интервал, 4-, 6- и 8-часовая предельно допустимая доза и т.д.).

К важным аспектам изучения метода КПО в настоящее время относятся: выбор оптимального аналгетика, определение достаточности аналгетической дозы, режим введения ("по требованию", в виде постоянной инфузии, их одновременное сочетание), обеспечение максимальной безопасности и комфорта для пациента. При этом одни доказывают, что краеугольным камнем в проведении эффективного КПО является триада: насыщающая (начальная доза), поддерживающая доза (постоянная инфузия) и болюсная доза (контролируемая пациентом). (K.A. Lehmann, 1984; J.M. Kreitzer, L.P. Kirschenbaum, J.B. Eisenkraft, 1989; M.T. Kluger, H. Owen, 1990). Ряд авторов не отмечают стати-

стически достоверной разницы в количестве болюсных доз (БД) у пациентов с постоянной инфузией анальгетика по сравнению с количеством БД у пациентов, которые не получали постоянной инфузии (A.P. Vickers, D.R. Derbyshire, D.R. Burt, 1987; R.K. Parker, B. Holtmann, P. Woodring-Brown et al., 1989; W.G. Notcutt, P. Knowles, R. Kaldas, 1992). Это может быть, в частности, связано с острой опиатной толерантностью, которая может развиться в том случае, когда скорость постоянной инфузий слишком высока и пациент получает большую дозу анальгетика, чем ему требуется (F.C. Colpaert, C.J. Niemegeers, P.A. Janssen et al., 1980; H.J. McQuay, R.E. Bullingham, R.A. Moore, 1981). Применяя комбинированный режим введения, E. Alon et al. (1992) заключают, что налбуфин (нубаин) в начальной дозе 10 мг, при постоянной инфузии 5 мг/час и БД — 5 мг был более эффективен, чем трамал в начальной дозе 50 мг, постоянной инфузии — 25 мг/час и БД — 25 мг. В то же время другие авторы (B.M. Fleming, D.W. Coombs, 1992; R.K. Parker, B. Holtmann, P.F. White, 1992) приводят результаты исследований, где продемонстрирована эффективность только начальной и болюсной доз, особенно в ночное время. Одновременное сочетание обоих режимов введения, по их данным, лишь увеличивает вероятность развития нежелательных эффектов. В зарубежной печати не менее остро ведется обсуждение вопроса о выборе анальгетиков.

Наш опыт основан на применении метода КПО у пациентов, оперированных на органах брюшной полости, на легких и бронхах, грудной клетке, на сердце, аорте и ее ветвях. Использовались опиоидные анальгетики (морфин, промедол, бупренорфин, пиритрамид, трамадол, налбуфин и буторфанол) и НПВП (кеторолак). Обезболивание КПО проводилось, по возможности, с первых часов после поступления из операционной или после перевода больных на спонтанную вентиляцию.

На каждого пациента необходимо иметь "протокол обезболивания" (индивидуальная карта), в которой регистрируются вышеуказанные параметры (см. ниже). Пациент оценивает интенсивность боли по 5-и балльной вербальной или 10-см ВАШ (в покое, при кашле, движениях), а врач заносит данный результат в протокол обезболивания. В первые сутки боль обычно регистрируется на 5 — 15 мин после введения начальной дозы, через 4 часа проведения КПО,

Контролиру

ФИО.....
Диагн.....
Сопу.....
Опер.....

Посту.....

Дата начала.....
Всего часов.....
другого анальгетика.....
Анальгетик дл.....
Режим введе.....
инфузии.....
КПО: болюс.....
Комбинирова.....Оценка боли.....
обезболи.....
покой/движ.....1п/о сут.....
2п/о сут.....
3п/о сут.....
4п/о сут.....
5п/о сут.....
6п/о сут.....Клиническая.....
ложнений, п.....
.....
Необходимос.....
Побочные яв.....
(необходимо.....
потливость,.....
зять),.....
.....
Дата перевод.....
Подпись врач.....

Протокол обезболивания

Отделение интенсивной терапии и реанимации

ФИО..... № ист. болезни..... /.../... вес....., рост.....

Диагноз.....

Сопутств. заболевания.....

Операция: .../.../... ..

Поступление в ОИТР.....

Дата начала КПО чч/мин/день/мес/г..... дата окончания.....

Всего часов.....+ плановое введение (да/нет)

другого анальгетика.....(доза/сут).....

Анальгетик для КПО..... путь введения.....

Режим введения анальгетика; начальная доза....., скорость постоянной инфузии.....

КПО: болюс....., локаутмин. макс. 4-х часовая доза.....

Комбинированная

Оценка боли до и после
обезболивания

Адекватность
покой/движ.

Потребление анальгетика
за первые 0—4 ч за 24 ч

покой/движ. покой/движ.

1п/о сут	_____
2п/о сут	_____
3п/о сут	_____
4п/о сут	_____
5п/о сут	_____
6п/о сут	_____

Клиническая характеристика течения послеоперационного периода: без осложнений, парез ЖКТ, реактивный панкреатит, другое.....

Необходимость ФБС : Да/нет, начало перистальтики..... п/о сут.

Побочные явления: седация (легкая, средняя, сильная), задержка диуреза (необходимость катетеризации да/нет), угнетение дыхания, рвота, тошнота, потливость, жар, головокружение, галлюцинации, дисфория, другое (указать),.....

Дата перевода из ОИТР.....

Подпись врача

через 8 — 24 часа и далее регулярно 3 раза в сутки в случае продолжения КПО с итоговой регистрацией за 24 часа. Учитывается клиническое состояние пациента. У больных, находящихся в ОИТР, в течение суток мониторируется системное АД, ЧСС, HbO_2 (постоянная пульсоксиметрия), в случае необходимости — газовый состав капиллярной или артериальной крови. В период проведения КПО для оценки безопасности метода отмечаются нежелательные явления. Во время проведения КПО для повышения безопасности пациента у врача должен быть в наличии налоксон гидрохлорид (Наркан).

Противопоказаниями к назначению метода КПО являются: нарушение психической деятельности, отсутствие сознания, трудности в общении из-за “языкового” барьера, неспособность к обучению, крайне низкий интеллект, ограничения к назначению того или иного анальгетика — наркомания и т.д. Критерием исключения является отказ пациента от применения метода. В этом случае обезболивание проводится рутинным способом, например промедол 20 мг подкожно.

3.2 МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ

Техническое обеспечение. В настоящее время для обеспечения КПО используются следующие приборы: “Grasby 3300 PCA Pump”, “Abbot Life Care Infuser”, Fresenius “Injektomat — Pacom”, Perfusor fm с модулем PCA, “B Braun”, которые сертифицированы и разрешены к применению в России.

Приборы представляют собой шприцевые насосы (перфузоры) с встроенным микропроцессорным обеспечением, работа которых программируется врачом и может управляться пациентом. В статье J.W. Kwan (1989) автором предлагается классификация приборов для проведения КПО: по механизму работы (шприцевой, перистальтический, эластометрический), по частоте и режиму введения обезболивающих препаратов, по хронобиологическому принципу поступления препарата и т.д. Неотъемлемой частью прибора является ручка с кнопкой (пульт), нажатие на которую приводит в движение поршень шприца.

Важно подчеркнуть, что для проведения КПО необходимо применять перфузор, предназначенный только для этих це-

Контролируе

лей. Хотя пр
нии для пац
требуются
При назн
ко первооче

Выбор а
няться люб
лгетик разв
(можно исп
30 мл), дос

Ведущее
применяем
нимают оп
лгетика яв
работах (К
1991; M. S
особеннос
рые необх
мере данн
для КПО.

Путь и
публикации
фективност
ния анальг
ного (P.F. V
(J. Chrubas
венного и
120 боль
P.F. White
может быт
тя при это
проведени
гистраль в
гистраль н
инфузионн
направлен
Введени
ся в трех
кнопки па
инфузия а
жимы пер
ента в про

лей. Хотя принцип работы такого перфузора прост в понимании для пациента и медицинского персонала, для последних требуются определенные знания и практические навыки.

При назначении КПО рекомендуем врачу решить несколько первоочередных задач.

Выбор аналгетика. Для проведения КПО могут применяться любые аналгетики (опиоиды, НПВП). Выбранный аналгетик разводится в растворе NaCl 0,9 % до объема 45–50 мл (можно использовать шприцы с другими объемами — 20, 30 мл), достигая концентрации, представленной в табл. 16.

Ведущее место в арсенале обезболивающих средств, применяемых для КПО при умеренных и сильных болях, занимают опиоидные аналгетики. Выбор того или иного аналгетика является темой дискуссии во многих зарубежных работах (K.A. Lehmann, B. Tenbuhs, 1986, K.A. Lehmann, 1991; M. Smythe, 1992). Ранее нами уже были рассмотрены особенности опиоидных и неопиоидных аналгетиков, которые необходимо учитывать при их назначении. В равной мере данное положение относится и к выбору аналгетика для КПО.

Путь и режим введения. В настоящее время имеются публикации по сравнительной оценке аналгетической эффективности и безопасности различных способов применения аналгетика для КПО, например подкожного и внутривенного (P.F. White, 1990), внутримышечного и внутривенного (J. Chrubasik, 1984). Проводя сравнительный анализ внутривенного и подкожного применения морфина методом КПО у 120 больных в раннем послеоперационном периоде, P.F. White (1990) приходит к выводу, что подкожное введение может быть альтернативой внутривенному пути введения, хотя при этом несколько возрастает суточная дозировка. Для проведения КПО рекомендуется применять автономную магистраль в периферическую или центральную вены. Если магистраль не является автономной, необходимо пользоваться инфузионной системой, где предусмотрен клапан для однонаправленного тока растворов.

Введение обезболивающих средств может осуществляться в трех режимах: 1 — “по требованию”, т.е. при нажатии кнопки пациенту поступает болюсная доза; 2 — постоянная инфузия аналгетика; 3 — комбинированный. Метод КПО (режимы первый и второй) предполагает активное участие пациента в процессе лечения.

Таблица 16. Аналгетики, используемые для КПО

Аналгетик	Объем ампулы, мл	Количество аналгетика в 1 амп, мг	Общее количество ампул аналгетика в шприце	Общий объем аналгетика, мл	Объем физиоло- гического раствора, мл	Общий объем раствора в шприце, мл	После разведения в шприце содержание аналгетика в 1 мл, мг/мл
Морфин	1	10	5	5	45	50	1
Налбуфин	2	20	5	10	40	50	2
Промедол	1	20	5	5	45	50	2
Трамадол	2	100	5	10	40	50	10
Бупренорфин	1	0,3	5	5	45	50	0,03
Буторфанол	1	2	5	5	45	50	0,2
Пиритрамид	2	15	3	6	39	45	1
Кеторолак	1	30	3	3	42	45	2

Концентрация аналгетика. Данный параметр устанавливается на дисплее прибора врачом при разведении аналгетика в физиологическом растворе (см. табл. 16). Концентрация аналгетика зависит прежде всего от пути его введения, применяемого шприца и т.д. Современные приборы одновременно отражают на дисплее количество препарата (мг, мкг и т.д.) и его объем. При введении препарата в периферическую вену для избежания флебитов следует помнить, что для некоторых аналгетиков (НПВП) необходимо создавать определенную концентрацию.

Начальная или насыщающая доза (НД) — доза аналгетика, позволяющая заметно снизить интенсивность боли в начале проведения КПО. Средние значения НД аналгетиков, по нашим данным, представлены в табл. 17.

Болюсная доза (БД) аналгетика — объем лекарства, поступающего пациенту при нажатии им кнопки пульта. Правильный выбор БД играет важную роль в обеспечении эффективности КПО. Пациент удовлетворен методом в том случае, если он чувствует четкую взаимосвязь между нажатием на кнопку пульта и наступающим вслед за этим снижением интенсивности боли (Н. Owen, J.L. Plummer, I. Armstrong et al., 1989). Слишком низкая БД может привести к неадекватному обезболиванию и вследствие этого к отказу пациента от дальнейшего использования КПО.

Н. Owen, J.L. Plummer, I. Armstrong et al. (1989) провели исследования КПО с БД 0,5, 1,0 и 2,0 мг морфина при локаут интервале 5 мин. Пациенты, получавшие БД 0,5 мг отказались от дальнейшего проведения КПО из-за неадекватного обезбоживания. При исследовании КПО с трамалом было установлено, что удвоение БД приводило к значительному улучшению обезболивающего эффекта без существенного изменения общего потребления аналгетика (K.A. Lehmann, A. Brand-Stavroulaki, H. Dvorzak, 1986). Потребление трамала с его удвоенной дозой у больных было больше, чем у больных с обычной БД лишь в первые часы применения КПО. При этом количество нажатий кнопки пульта в первые часы КПО было одинаковым в обеих группах. Когда адекватное обезбоживание было достигнуто, пациенты в группе с удвоенной БД снижали частоту нажатия кнопки пульта. Авторы делают вывод о том, что больные, как правило, снижают частоту нажатия кнопки пульта при достижении адекватного обезбоживания. В то же время при неадекватном обезболивании не всегда удается увеличить дозу аналгетика повышением частоты

Таблица 17. Характеристика основных параметров КПО в зависимости от применяемого анальгетика

Параметр	Морфин	Налбуфин	Трамадол	Буторфанол	Пиритрамид	Бупренорфин	Промедол
Количество больных	33	65	29	13	18	22	17
Возраст, лет	46±1,9	54±1,5	67±2,0*	40±3	50±3	50±3	52±3,6
Масса тела, кг	68±1,9	74±2	70±2,4	78±4	70±3	71±3,0	70±5
Рост, см	172±1,5	169±2,2	164±2,1	172±2	172±2	171±1	167±2,6
Время начала КПО, после операции, час	11±2	11±1,2	18±2,4	11±3	11,6±2,2	14,8±2,4	13,7±2,6
Начальная доза, мг	3,4±0,2	12±0,6	43±3	0,7±0,1	6,2±1,58	0,2±0,01	5±0,5
Болюсная доза, мг	1,5±0,1	3±0,1	17±0,8	0,6±0,05	2±0,8	0,04±0,003	3,1±0,4
Локаут интервал, мин	6±0,3	5±1	6±0,4	7±0,7	8,2±2,0	14±0,6	6±1
Скорость постоянной инфузии, мг/час	0,25±0,04	0,7±0,06	2±0,3	0,03±0,01	0,3±0,2	0,006±0,002	0,2±0,01

* — Различия достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с группой, где применялось КПО морфином.

Различия в средних значениях массы тела у больных всех групп не выявлены.

нажатия кнопки. Значительное увеличение БД может приводить к усилению нежелательных явлений.

Постоянная инфузия (ПИ) — скорость введения анагетика, поступающего дополнительно к БД независимо от пациента устанавливается при необходимости. Теоретически преимущество дополнительного постоянного поступления незначительной дозы анагетика состоит в снижении числа БД, которые необходимы пациенту для достижения адекватного обезболивания (O.L. Jacobs, R.E. Bullingham, P. Lammer et al., 1985). В наших исследованиях мы применяли преимущественно режим введения "по-требованию". Постоянная инфузия, если и имела место, то со "следовым" количеством поступления раствора для поддержания проходимости в системе.

Локаут интервал (ЛИ) — период времени, в течение которого нажатие пациентом кнопки пульта не сопровождается перемещением поршня шприца и соответственно введением анагетика (рефрактерный период). Этот параметр необходим для безопасности больного и предосторожности от передозировки препарата, особенно при высокой БД. D. McGrath et al. (1989) получили более высокие результаты обезболивания, когда применяли КПО морфином с ЛИ < 10 мин (минимально — 2 мин), чем с ЛИ — 20 мин. Большинство авторов в настоящее время при внутривенном введении анагетика применяют небольшой по длительности ЛИ. В наших исследованиях ЛИ составил 5–15 мин в зависимости от применяемого анагетика (см. табл. 17).

Максимально допустимая доза за фиксированный интервал времени (4 часа) — лимитированная, предельная доза, при превышении которой прибор прекращает или приостанавливает введение анагетика. Одновременно включаются звуковой и световой сигналы аппарата. Таким образом дополнительная безопасность обеспечивается программированием предельно допустимой дозы за определенный промежуток времени (R.E. Bullingham, O.L. Jacobs, H.J. McQuay, 1986).

Внесенные в память прибора параметры: концентрация анагетика в шприце (КА), начальная (насыщающая) доза (НД), болюсная доза (БД), скорость постоянной инфузии (СПИ), 4-х часовая максимальная доза (МД), локаут интервал (ЛИ) сохраняются в течение всего периода обезболивания. Средние значения основных параметров КПО при введении различных анагетиков представлены в табл. 17.

Для более успешного проведения КПО важно объяснить пациенту (лучше это делать за день до операции) принцип

работы прибора и дать основные инструкции к применению. Длительность проведения КПО определяется индивидуально, в зависимости от интенсивности боли, количества введенного анальгетика за истекшие сутки, возможностью перехода на энтеральный путь введения обезболивающих средств и т.д.

Показаниями к прекращению КПО являются снижение интенсивности болей до незначительных, практически отсутствие потребления анальгетика в течение суток, перевод из отделения интенсивной терапии.

3.3 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛГЕТИКОВ МЕТОДОМ КПО

Мы имеем опыт проведения КПО у больных в ОИТР с использованием практически всех современных анальгетиков. В целом по группе больных, которым проводили КПО опиоидами, адекватное обезболивание отмечено у 89% больных. В группах с применением различных анальгетиков длительность КПО в среднем варьировала от 29 ± 3 час до 50 ± 7 час (табл. 18). Имеются наблюдения, когда КПО требовалось проводить в течение 5–6 сут.

КПО морфином проводилось у 44 пациентов, в том числе у 33 монотерапия и у 11 сочетанное применение: КПО морфином и базисное введение кеторолака в суточной дозе 90–120 мг, внутримышечно. У 13 (30%) больных операция была сделана из трех доступов. Практически у всех больных КПО морфином начиналось с первых суток после операции, а у 4 неоперированных — с момента поступления в отделение интенсивной терапии и возникновения болевого синдрома. В среднем длительность проведения КПО составила около 2 сут ($40 \pm 6,3$ час). Достижение адекватного обезболивания в группе больных, у которых применяли только морфин, имело место у 91%. Из них 63% больных дали оценку обезболивания “хорошо” или “отлично”, 28% — “удовлетворительно”. Морфин при оценке болевого синдрома в покое оказался неэффективным у 9% оперированных больных, а при активизации (кашель, глубокий вдох) — у 14% пациентов сохранялась сильная боль. У всех неоперированных больных обезболивание оценивалось как “хорошее”, при этом пациенты не ощущали ни в покое, ни при движениях какого-либо дискомфорта.

Таблица 18. Динамика интенсивности боли, расхода анальгетиков и оценка адекватности обезболивания в течение 3 сут проведения КПО ($M \pm m$)

Таблица 18. Динамика интенсивности боли, расхода анальгетиков и оценка адекватности обезболивания в течение 3 сут проведения КПО ($M \pm m$)

Параметр	Морфин (контрольная группа)	Налбуфин	Трамадол	Буторфанол	Пиритрамид	Бупренорфин	Промедол
	33	65	29	13	18	22	17
Количество больных							
Исходная интенсивность боли (балл):							
в покое	2,4±0,2	2,6±0,1	1,7±0,1***	1,8±0,2***	2,3±0,2	2,3±0,1	1,5±0,15*
при движении	3,2±0,1	3,1±0,1	2,8±0,1	3±0,2	2,9±0,2	2,9±0,1	2,4±0,1
1 сут: интенсивность боли (балл)							
в покое	0,9±0,15**	1,2±0,1**	0,3±0,1**	0,5±0,2**	0,3±0,1**	0,8±0,1**	0,8±0,6**
при движении	1,8±0,14**	2±0,1**	1,7±0,1**	2±0,2**	1,4±0,2**	1,6±0,1	1,9±0,3**
Адекватность обезболивания (балл)	2,6±0,15	2,2±0,1	2,6±0,1	2,7±0,2	2,9±0,1	2,8±0,1	2,6±0,15
2 сут: интенсивность боли (балл):							
в покое	0,5±0,14**	0,7±0,1**	0,3±0,1**	0,7±0,3**	0,5±0,2**	0,6±0,1**	0,1±0,09**
при движении	1,7±0,3	1,3±0,1**	1,4±0,1**	2±0,4	1,5±0,2**	1,3±0,2	1,9±0,1**

Продолжение табл. 18.

Параметр	Морфин (контрольная группа)	Налбуфин	Трамадол	Буторфанол	Пиритрамид	Бупренорфин	Промедол
Адекватность обезбо- ливания (балл)	2,8±0,6	2,9±0,1	2,7±0,1	2,7±0,4	3±0,1	3±0,1	2,8±0,1
3 сут: интенсив- ность боли (балл):							
в покое	0,4±0,2	0,5±0,2	0,2±0,1	0,5±0,5	0,4±0,2	0,3±0,2	0
при движении	1±0,3	1,1±0,2	1,3±0,15	2	1	1,3±0,2	1,3±0,3
Адекватность обезбо- ливания (балл)	3±0,2	3,1±0,2	2,9±0,1	2,5±0,5	3	3,1±0,2	3±0,5
Средняя длительность КПО, час	40±6,3	29±3	48±5	36±8	47±7	50±7	46±7,5
4-х часовая доза, мг	12±1,3	27±2	136±20	2,6±0,5	16±2	0,36±0,03	24±3,4
Потребление, мг в течение:							
первых сут	42,1±3,6	102±7	462±40	9,1±1,4	66±5	1,14±0,08	93±9,4
вторых сут	29±4*	63±10*	292±44*	6,2±1,1	55±6	0,73±0,10*	51±8*
третьих сут	24±3,5*	49±15*	344±74	12±0,7	50±2*	0,41±0,07*	14±4*

* По сравнению с потреблением в первые сутки ($p < 0,05$). ** Достоверны различия ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с исходными значениями. *** Достоверны различия в исходной интенсивности боли ($p < 0,05-0,01$) при сравнении показателей в контрольной группе с показателями групп, где применяли промедол, трамадол, буторфанол.

После введения начальной дозы с дальнейшим поступлением анальгетика "по требованию" (БД — 1,5–2 мг, см. табл. 18) практически сразу отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома как в покое, так и при активизации. К 4-х часовому периоду проведения КПО интенсивность боли уменьшилась в покое с $2,4 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,15$ и при движениях с $3,2 \pm 0,1$ до $1,8 \pm 0,1$ балла, соответственно ($p < 0,01$). Динамика интенсивности боли в покое и при активизации пациента (кашель, глубокий вдох) представлена на рис. 9.

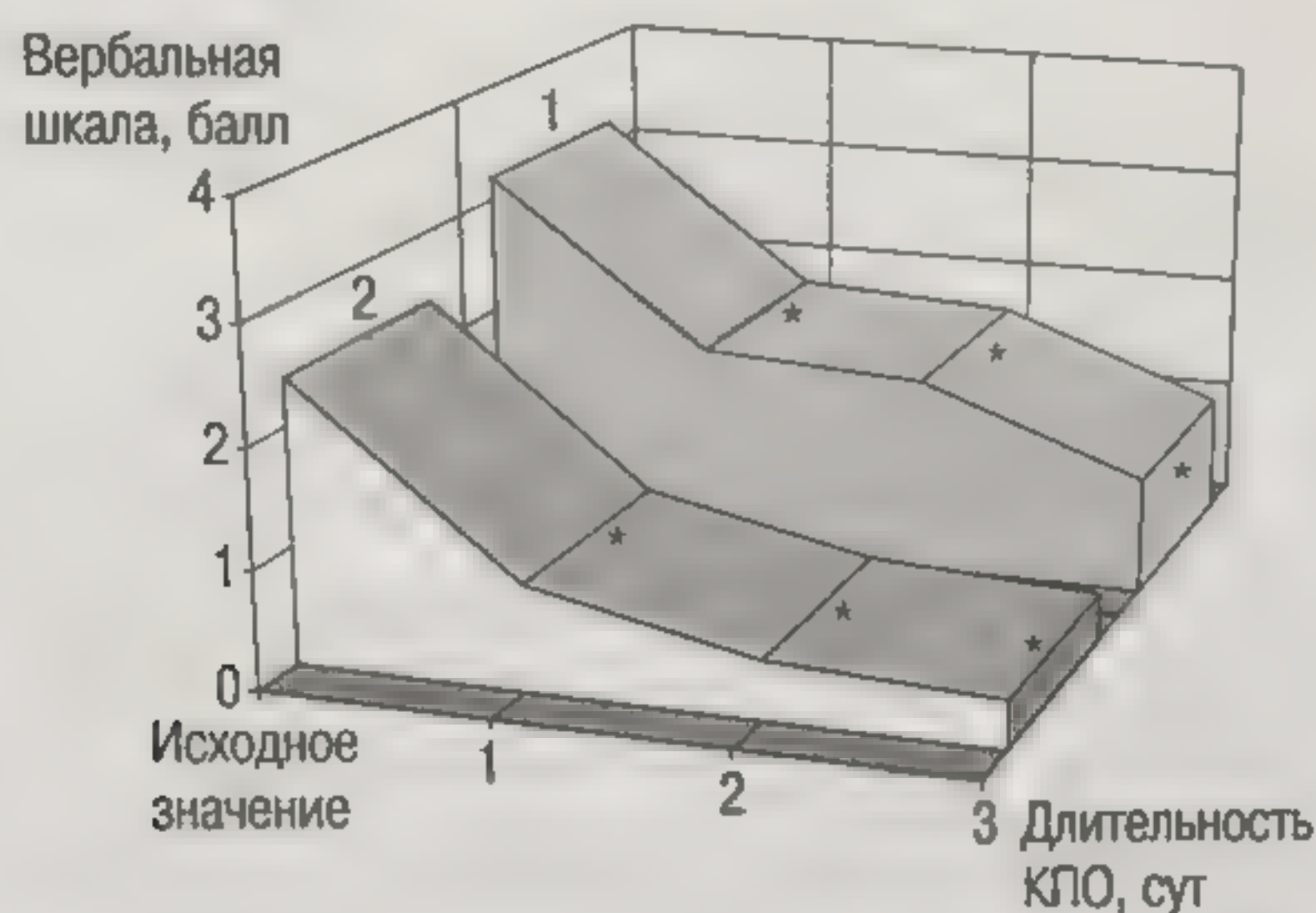


Рис.9. Динамика интенсивности болевого синдрома (покой, движение) при КПО морфином: 1 — боль при движениях; 2 — боль в покое: * - достоверность различий (t -test Стьюдента, $p < 0,01$) по сравнению с первоначальными значениями

В течение всего периода проведения КПО (1 — 6 сут) пациенты практически были лишены болевых ощущений в покое, а при активизации — болевой синдром носил тупой, терпимый характер, что позволяло откашливать мокроту, проводить дыхательную гимнастику. Оценка потребления морфина у оперированных пациентов в различные сроки послеоперационного периода показала его широкую вариабельность (рис.10). Заслуживающим внимания представляется тот факт, что в первые сутки и особенно в первые часы начала КПО потребность в анальгетике, в частности морфине, значительно превышала стандартно рекомендуемые дозы.

В первые 4 часа проведения КПО доза 10 мг морфина (стандартная разовая доза) оказалась достаточной только у 41% больных. У 42% больных для достижения адекватного обезболивания требовалась доза в 2–2,5 раза превышающая стандартную, а у 17% больных — в 1,5 раза.

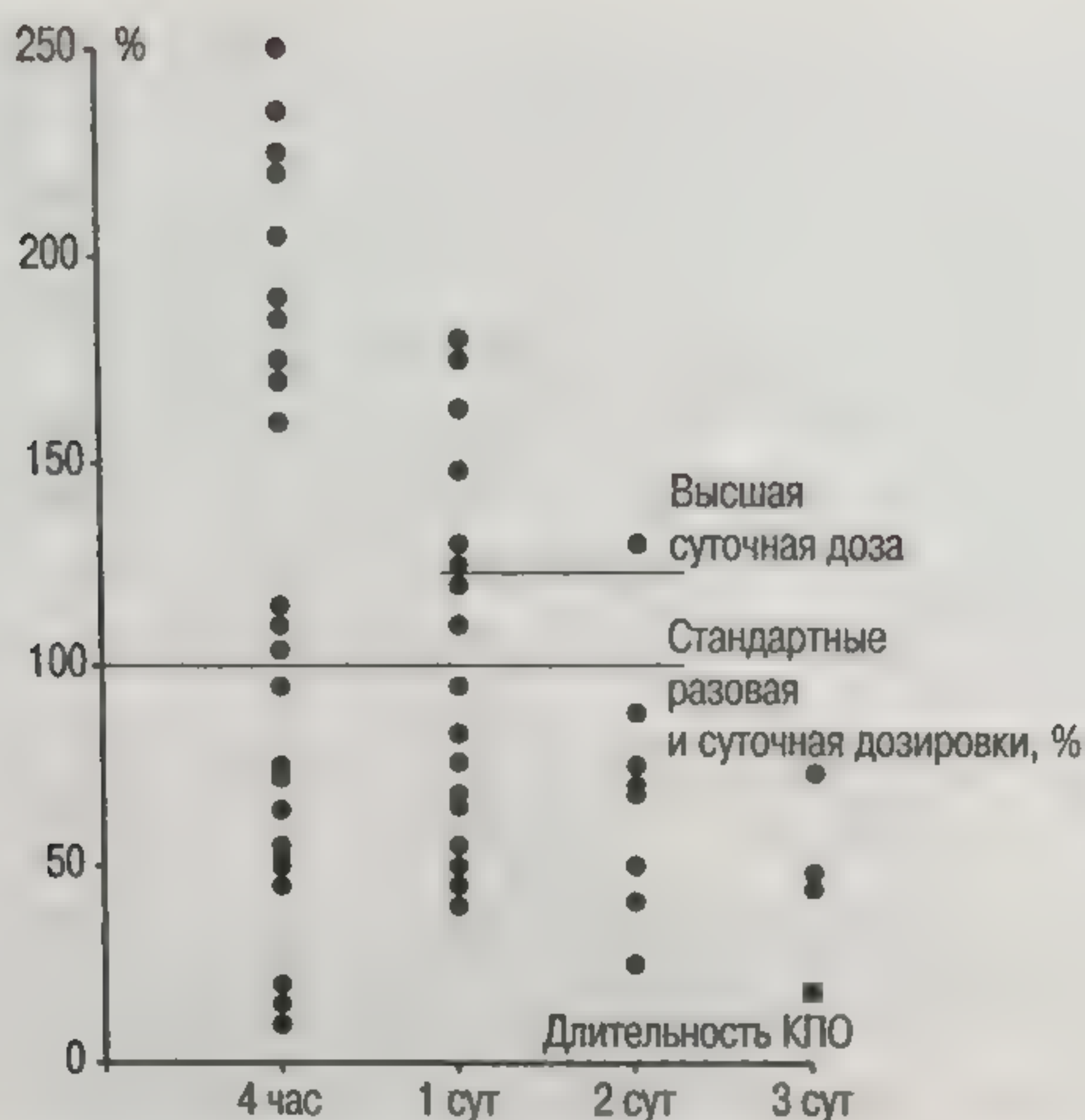


Рис. 10. Потребление морфина пациентами, % к стандартным дозам в различные сроки проведения КПО

За первые 4 часа проведения КПО у 59% пациентов потребление морфина составило почти 50% суточной дозы препарата. У 15% больных с адекватным эффектом обезболивания — в течение первых 4–10 ($6,5 \pm 2,5$ час) часов, КПО морфином было приостановлено из-за превышения за 4-х часовой интервал времени максимально допустимой дозы, которая у них составила 28 ± 9 мг. В течение первых суток потребление морфина более 60 мг/сут отмечено у 12% пациентов, 41–59 мг — у 30%, менее 40 мг/сут — у 43% больных. В среднем по группе суточная доза морфина составила 42 ± 4 мг.

Таким образом в послеоперационном периоде рутинно назначаемая врачами доза (средняя суточная) морфина оказывается достаточной у 43% больных. У 42% больных необходимая для адекватного обезболивания доза оказалась в 1,5–2,5 раза (с учетом массы тела) превышающей стандартную. В последующие сутки расход морфина значительно снижается и составляет 10–30 мг/сут. Вследствие неадекватного обезболивания морфин был отменен у 9% больных, а у 6% — в связи с возникновением нежелательных явлений. Не обнаружено существенных различий в потреблении морфина в первые сутки после операции (рис. 11) в зависимости от исходной интенсивности болевого синдрома (легкая, умеренная, сильная или невыносимая боль).

Рис. 11
интенс

Неже
30% бо
никает
больно
сти в п
дении
но у де
творно
и брон
удален
трудне
ции мо
3% бол
При
стальт
оперир
мечено
после
М.Ж. Но
после
удлиня
ЖКТ по
нием. Н
скольки
ва, тече

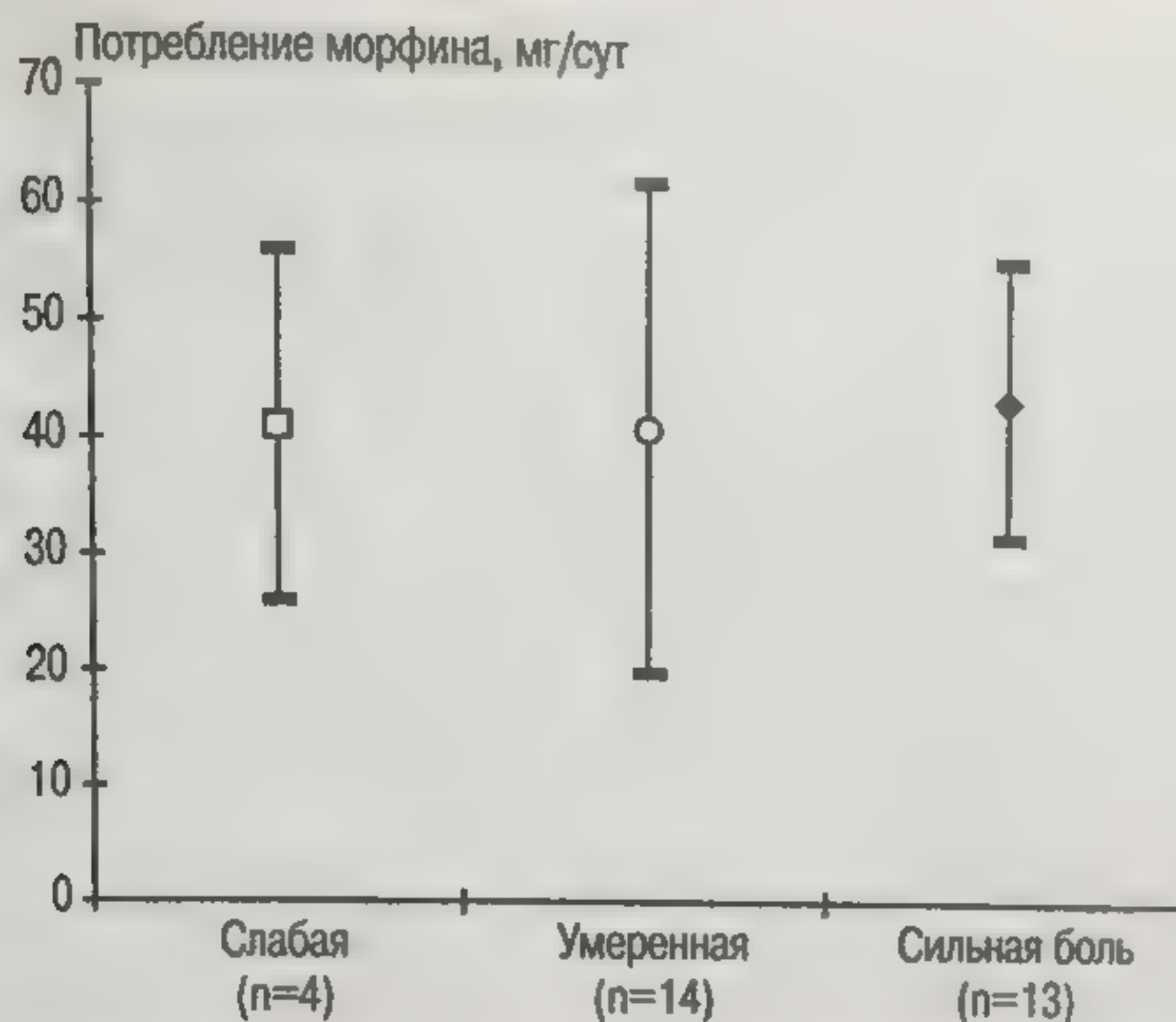


Рис. 11. Потребление морфина ($M \pm \delta$) в зависимости от исходной интенсивности болевого синдрома в первые сутки проведения КПО

Нежелательные явления при КПО морфином отмечены у 30% больных. Средний выраженный снотворный эффект возникает у 18% больных (см. далее в табл. 21). Ни у одного больного мы не наблюдали апноэ и не возникло необходимости в проведении вспомогательной вентиляции легких, введении антидота (налоксона). КПО морфином было прекращено у двоих больных из-за развившегося выраженного снотворного эффекта и нарушения эвакуации мокроты из трахеи и бронхов. Пациентам была выполнена санационная ФБС с удалением значительного количества гнойного секрета. Затруднение мочеиспускания с необходимостью катетеризации мочевого пузыря зарегистрировано у 12%, кожный зуд у 3% больных.

При проведении КПО морфином восстановление перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов, оперированных на органах брюшной полости, в среднем отмечено на $3 \pm 0,2$ сут и расценивалось как обычное течение послеоперационного периода. В то же время B.K. Stanley, M.J. Norle, C. Gilliland et al. (1993) приводят данные о том, что после простатэктомии КПО наркотическими анальгетиками удлиняет на одни сутки время восстановления перистальтики ЖКТ по сравнению со стандартным внутримышечным введением. На наш взгляд, это различие может объясняться несколькими причинами: объемом оперативного вмешательства, течением послеоперационного периода, интенсивностью

боли, особенно в первые сутки после операции, введением больших доз опиоидных анальгетиков при проведении КПО.

При КПО промедолом у 18% больных, по нашим данным, возникает необходимость в его отмене в связи с неэффективностью и нежелательными явлениями. У остальных 82% имеет место адекватное обезболивание (18% — удовлетворительное, 64% — хорошее), при интенсивности боли в среднем в покое $1,5 \pm 0,2$, при активизации — $2,4 \pm 0,1$ балла (см. табл. 18). Исходная интенсивность боли в группе КПО промедолом была ниже ($p < 0,01$), чем в группе с морфином. Это связано с попытками более раннего начала проведения КПО в послеоперационном периоде у пациентов на фоне отсутствия болей в покое или их слабой интенсивности. В этих случаях КПО может осуществляться без введения начальной дозы. Хотя потребление промедола в среднем в течение первых 4 час проведения КПО соответствовало стандартно рекомендуемой дозе, в то же время в наших исследованиях разовая доза промедола 20 мг оказалась достаточной только у 35% больных. У остальных 47% больных расход промедола за этот период составил более 20 мг.

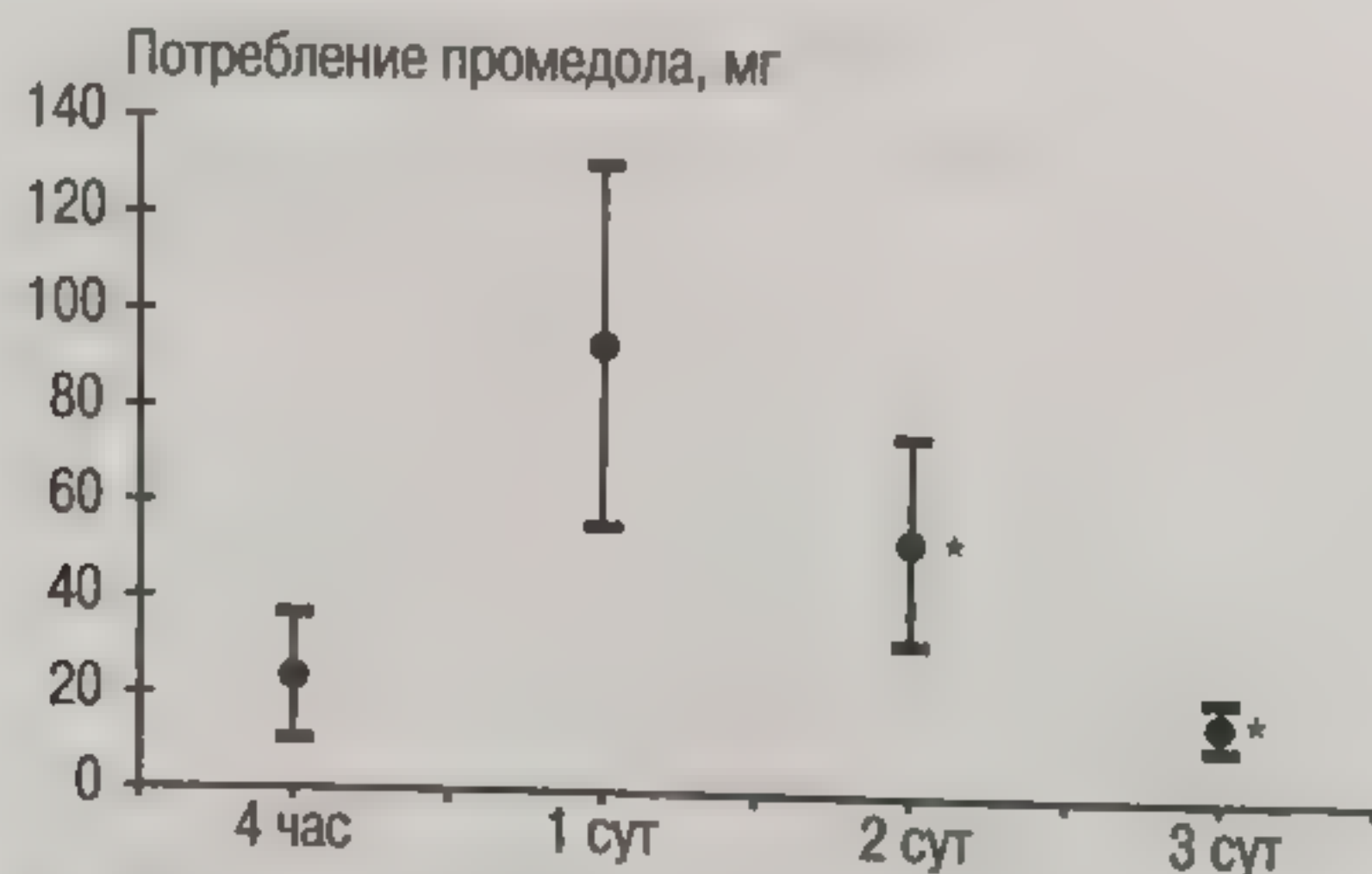


Рис. 12. Динамика потребления промедола, суточные дозы, в 1–3 сутки применения КПО ($M \pm \delta$); (* различия достоверны $p < 0,01$ по сравнению с первыми сутками)

В течение первых суток у 41% больных потребление промедола составило более 100 мг, в том числе у 24% — более 120 мг. В последующие сутки доза промедола достоверно снижается (рис. 12).

Таким образом КПО является методом, обеспечивающим возможность пациенту не только подбирать индивидуальную дозировку, но и изменять ее в течение всего периода обезбо-

ливания. Нежелательные эффекты имеют место при использовании промедола у 41% больных, в том числе: головокружение — у 18, тошнота и рвота — у 12, выраженное снотворное действие — у 12, задержка мочеиспускания и дисфория по 6% больных (см. далее в табл. 21). Среди всех больных, получавших опиоиды методом КПО ($n=215$), единственный случай, связанный с угнетением дыхания и потребовавший введения налоксона гидрохлорида, возник в группе, где обезболивали промедолом.

Клинический пример. Больному Л., и/б № 346357, 79 лет, вес 63 кг 09.11.96 выполнена операция: экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой. В первые сутки при удовлетворительных показателях дыхания был экстубирован. Через 22 час после поступления из операционной пациенту в связи с умеренными болями в покое (ВАШ — 4 балла) и при движениях (ВАШ — 6 баллов) налажено КПО промедолом. Введение промедола осуществлялось в режиме "по требованию", при этом БД составила 3 мг, локаут интервал 5 мин, максимально допустимая доза за 4-х часовой интервал времени — 45 мг. Потребление в течение первых 4 час проведения КПО — 27 мг. На этом фоне интенсивность болей в покое практически отсутствовала, при активизации оценивалась как умеренная (ВАШ — 5 баллов). Потребление промедола в течение первых суток проведения КПО составило 136 мг. В связи с отмеченным реактивным панкреатитом боль усилилась. В течение последующих 12 часов пациент еще ввел 70 мг промедола. В этот период отмечен выраженный снотворный эффект и брадикардия (4–6 дыханий в мин). Пациент слабо реагировал на команды. КПО промедолом прекращено. Введение налоксона 2 мг практически "на игле" устранило заторможенность сознания, отмечено восстановление дыхания. В дальнейшем — обезболивание трамадолом в сочетании с баралгином. На 6 послеоперационные сутки переведен в хирургическое отделение. При ретроспективном анализе можно выделить следующие причины и факторы, повлиявшие на возникновение угнетения дыхания: возраст пациента — 79 лет, несомненно выбор анальгетика должен был быть сделан в пользу трамадола или налбуфина; завышены болюсная доза (3 мг) и максимально допустимая доза за 4-х часовой интервал времени (45 мг). Общее потребление промедола в течение 36 час проведения КПО составило 206 мг; у пациента имелась гиповолемия и гипоальбуминемия. Несмотря на выраженный болевой синдром (помимо болей в операционной ране у пациента отмечен реактивный панкреатит) тактика "наращивания" дозы промедола была неверной. Оправданной являлась сочетанная терапия боли — назначение кеторолака или баралгина (планово) с трамадолом или налбуфином.

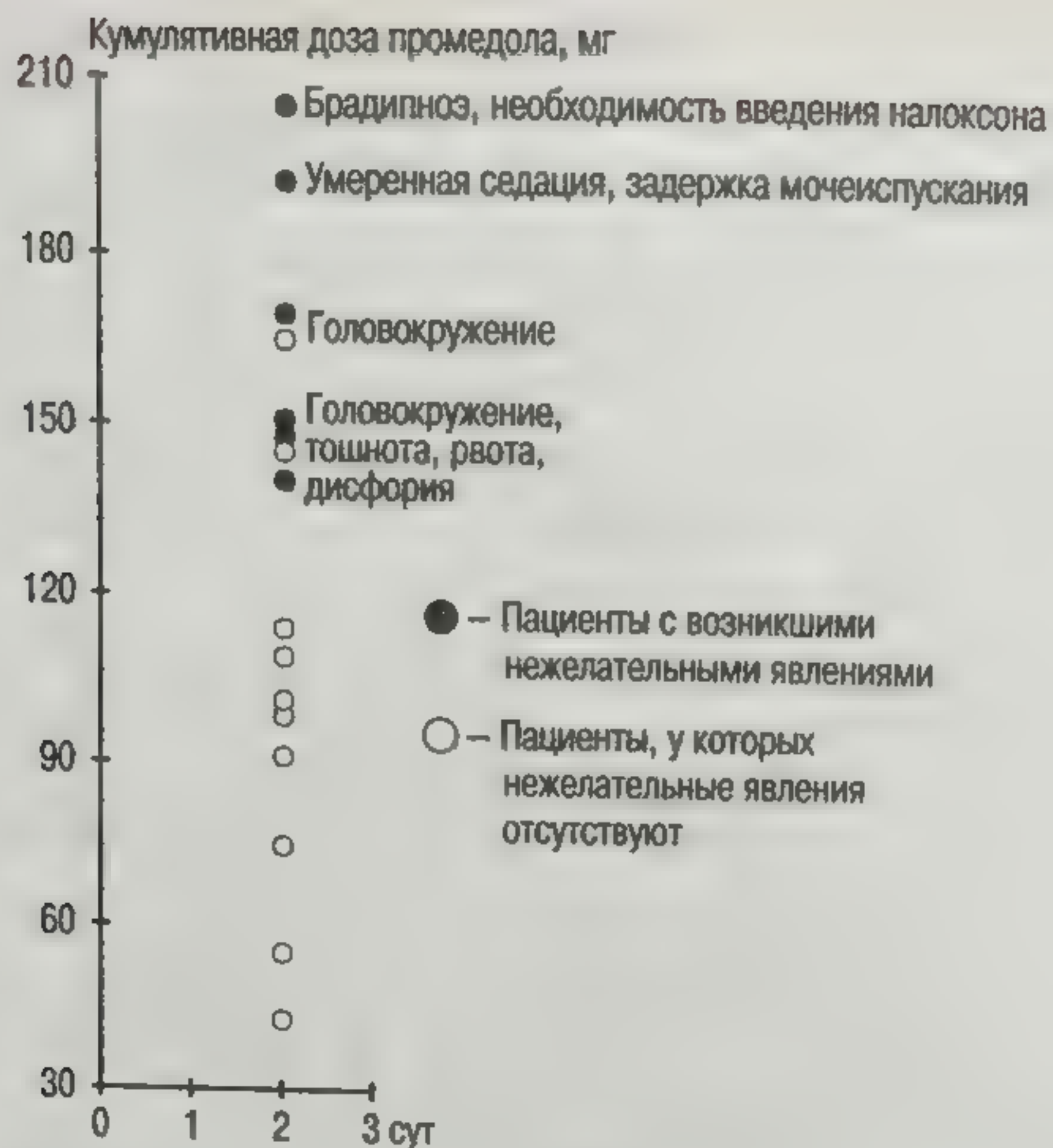


Рис. 13. Характер развития нежелательных явлений в зависимости от кумулятивной дозы промедола на 2 сут проведения КПО

По нашим данным, оценка характера и выраженности нежелательных явлений в зависимости от суточной дозы промедола показала, что у 86% больных с развившимися нежелательными явлениями суточная доза промедола превышала 100 мг (рис. 13). Отсюда следует, что промедол, оставаясь хорошим аналгетическим средством, у больных с острой болью может применяться в суточной дозе не более 100 мг. Дальнейшее повышение дозы делает его далеко небезопасным аналгетиком.

У пациентов пожилого возраста, с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), в случаях сильной боли повышение дозы промедола более 100 мг/сут усиливает риск развития нежелательных явлений (угнетение дыхания, выраженное снотворное действие, задержка диуреза). В этих случаях требованием к продолжению КПО промедолом служит его сочетанное применение с аналгетиками, обладающими другим механизмом действия (баралгин, кеторолак).

На рис. 14 показано, что назначение кеторолака различными методами отчетливо приводило к снижению потребления промедола в первые сутки послеоперационного периода. Ес-

Рис. 14. П...
ные сутки в...
монотерапи...

ли потреби...
мг, то в слу...
При этом...
промедоло...
была одина...
При при...
сивность б...
зации сост...
табл. 18). Х...
ев, удовлет...
ний адекват...
стоверных...
морфином...
Потребле...
КПО и в те...
других ана...
среднем в...
боливания...
превышающ...
вые сутки...
стандартну...

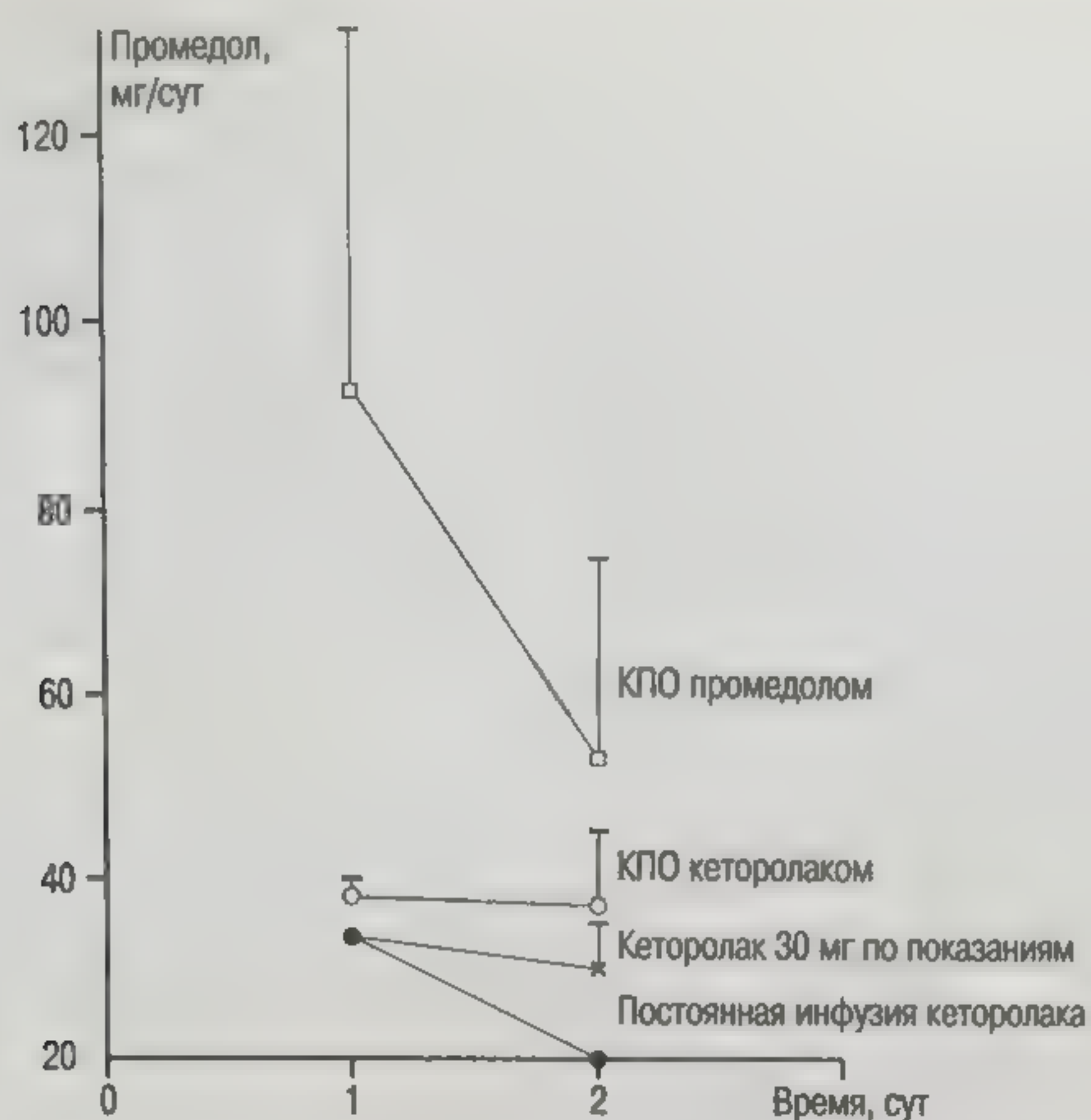


Рис. 14. Потребление промедола, мг/сут, в 1—2 послеоперационные сутки в зависимости от характера обезболивающей терапии — монотерапия промедолом (КПО) или в сочетании с кеторолаком

ли потребность в промедоле методом КПО составляла 93 ± 9 мг, то в случаях его сочетания с кеторолаком — от 35 до 40 мг. При этом эффективность обезболивания при монотерапии промедолом и его сочетанном применении с кеторолаком была одинаковой.

При применении КПО пиритрамидом (дипидолор) интенсивность болевого синдрома у больных в покое и при активизации составила соответственно $2,3 \pm 0,2$ и $2,9 \pm 0,2$ балла (см. табл. 18). Хорошее обезболивание имело место в 79% случаев, удовлетворительное — в 16%. Сравнение средних значений адекватности обезболивания (в баллах) не выявило достоверных различий при обезболивании пиритрамидом и морфином (см. табл. 18).

Потребление пиритрамида в первые 4 часа после начала КПО и в течение первых суток, так же как и с применением других анагетиков, сильно варьировало — от 40 до 95 мг (в среднем в первые сутки — 66 ± 5 мг). В первые 4 часа обезболивания 50% больным требовалась доза пиритрамида, превышающая его разовую стандартную дозу — 15 мг. В первые сутки 47% больным требовалась доза, превышающая стандартную суточную — 60 мг. Необходимость в дополни-

тельном введении анальгетиков отмечена у 11% больных. Средней выраженности снотворный эффект имел место у 17% больных. В целом по группе нежелательные явления возникли у 21% больных: затруднение мочеиспускания (с необходимостью катетеризации мочевого пузыря) — у 11, потливость — у 6 % больных. Сроки появления перистальтических шумов ЖКТ в данной группе достоверно не отличались от таковых в группе, где обезболивали морфином.

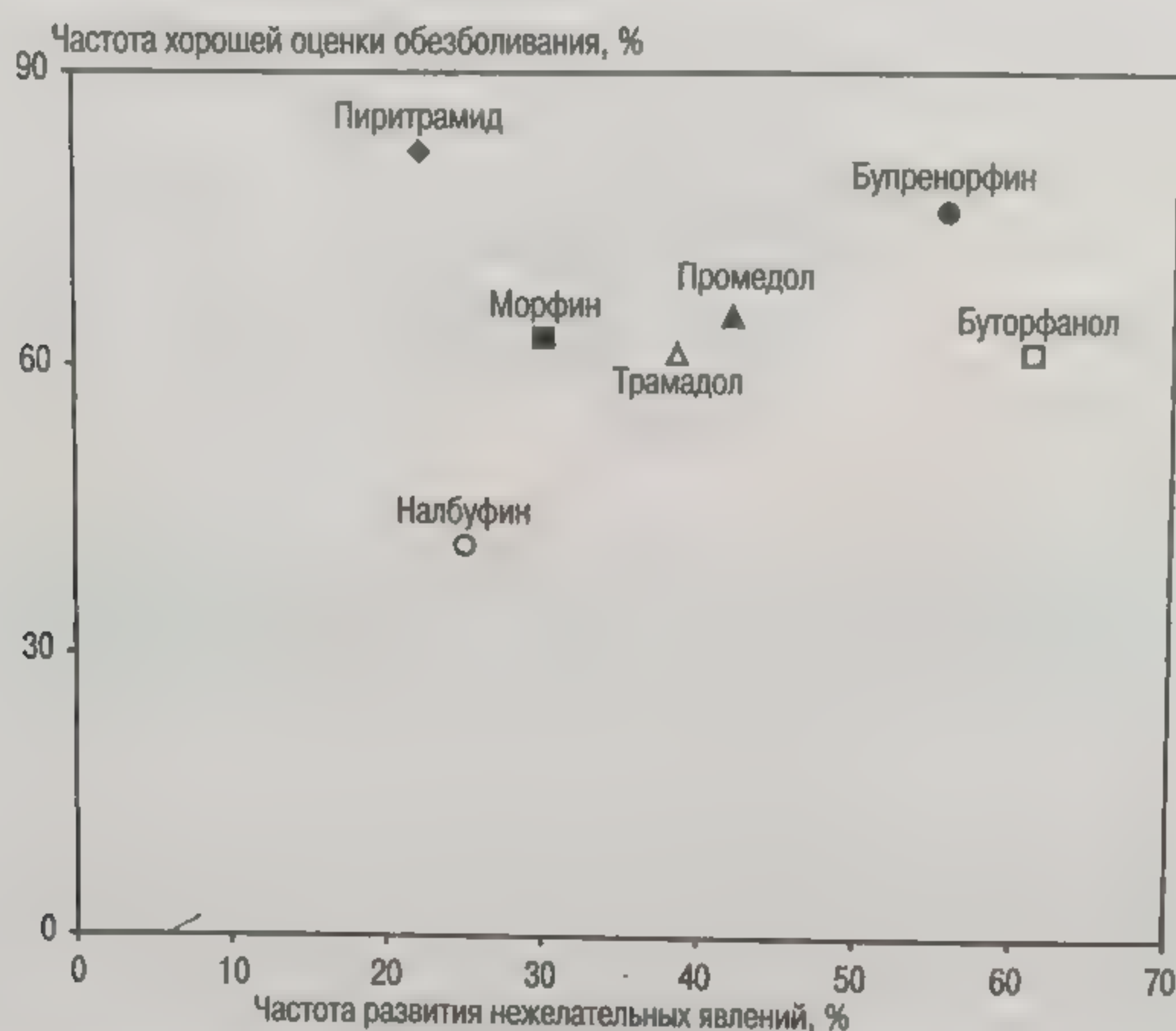


Рис. 15. Сравнительная оценка качества обезболивания различными анальгетиками

Таким образом КПО с применением пиритрамида приводит в целом к развитию адекватного обезболивания у 95% оперированных больных. При этом частота хороших результатов составляет 79%, а нежелательных явлений — 21% (рис. 15). Из рис. 15 следует, что более половины больных оценивают обезболивание морфином и промедолом как "хорошее", но при этом высок риск развития нежелательных явлений — 30 и 42% соответственно. Следовательно, для достижения хороших результатов обезболивания тактика повышения дозы морфина или промедола не приемлема. Еще в большей степени данный вывод относится к таким анальгетикам, как бупренорфин и буторфанол (см. рис. 15). В отличие от этих анальгетиков пиритрамид обладает лучшим соотношением хороших

результатов обезболивания и нежелательных явлений — 3,7. Подобный показатель для морфина составил 1,7, а промедола — 1,6. Из этого следует, что для улучшения обезболивания пиритрамидом возможно повышение при необходимости его суточной дозы в 1,5–1,6 раза. При необходимости использования морфина или промедола в дозах, превышающих максимальную суточную, наоборот, следует придерживаться тактики комбинированного применения обезболивающих средств с другим механизмом действия (кеторолак), а не дальнейшего повышения дозы опиоидных препаратов.

Таким образом частота нежелательных явлений при использовании метода КПО во многом определяется выбранным анальгетиком и его потреблением в течение суток. Как показывают наши результаты, не для всех анальгетиков логична тактика повышения суточной дозы даже на 50%: для одних — характерен эффект “потолка” обезболивающей активности (налбуфин, буторфанол), для других — значительно возрастает вероятность развития опасных побочных эффектов (промедол, морфин, бупренорфин). Именно в этих случаях необходимо применять КПО с комбинированным введением опиоидов и анальгетическими средствами других групп (НПВП).

Применение бупренорфина для КПО (см. табл. 17) — средний возраст 50 ± 3 лет, обеспечивает адекватное обезболивание, по нашим данным, у 95% больных, при этом хороший эффект достигнут у 77% больных. Интенсивность боли в начале проведения КПО в этой группе составила $2,3 \pm 0,1$ балла в покое и $2,9 \pm 0,1$ — при умеренной физической нагрузке (см. табл. 18). С введением начальной дозы и в дальнейшем интенсивность болевого синдрома достоверно снижалась до $0,8 \pm 0,1$ и $1,6 \pm 0,1$ балла соответственно. Длительность проведения КПО в среднем составила 50 ± 7 час.

Динамика интенсивности болевого синдрома и все характеристики параметров введения бупренорфина приведены в табл. 17, 18. Потребление бупренорфина в первые 4 часа составило $0,36 \pm 0,03$ мг, а в течение суток $1,14 \pm 0,08$ мг. В дальнейшем (2, 3 сутки) потребление бупренорфина достоверно ($p < 0,05$) снижалось соответственно до $0,73 \pm 0,36$ и $0,41 \pm 0,19$. Аналогично группам больных, у которых для КПО применяли морфин и промедол, потребление бупренорфина в первые 4 часа проведения КПО у 12 больных (55%) превышало разовую дозу 0,3 мг. Иными словами, более половине больных к 4-му часу обезболивания требуется повторная доза анальгетика.

Суточная доза бупренорфина варьирует согласно индивидуальным потребностям каждого пациента — от 0,6 мг (2 ампулы) до 1,5 мг (5 ампул), при этом у 45% больных (почти каждому второму!) требуется доза, превышающая максимальную рекомендуемую суточную дозу 1,2 мг.

Нежелательные явления наблюдались у 55% пациентов (см. далее в табл. 21). Средней и выраженной степени снотворный эффект отмечен у 32% пациентов, при этом у 14% возникает необходимость в проведении санационной ФБС. На затрудненное мочеиспускания жаловались 14% больных, которым потребовалась катетеризация мочевого пузыря. Реже (табл. 21) наблюдались головокружение (8%), тошнота или рвота (8%), повышенная потливость (4%), гипотензия (4%), дисфория (4%). Ни в одном из случаев состояние больного не потребовало проведения интенсивной терапии. Появление перистальтических шумов ЖКТ отмечено в целом по группе на $2,5 \pm 0,3$ сут. КПО бупренорфином не удлиняло времени нахождения пациента в ОИТР по сравнению с группой больных, которых обезболивали морфином ($2,9 \pm 0,6$ сут).

КПО трамадолом обеспечивает адекватное обезболивание у 90% больных, оперированных на органах брюшной полости, грудной клетке, трахее и бронхах, на магистральных сосудах. У 7% больных *аналгетик был отменен в связи с неэффективностью*, у 3% — *по причине побочного действия (сильная тошнота и рвота)*. Длительность использования КПО по группе составила в среднем 18 ± 5 час. Результаты, оцениваемые как "хорошо", имели место у 62% больных. Поскольку ранее нами была показана безопасность применения трамадола у пациентов различных групп (пожилой возраст, с нарушениями в системе кровообращения), мы сочли логичным использовать его в качестве *аналгетика для КПО* у пациентов пожилого возраста (средний возраст 67 ± 2 лет) со средними по интенсивности болями. В группе больных, которым проводилось КПО морфином средний возраст составил 46 ± 2 года ($p < 0,01$; табл. 17). По мере внедрения метода КПО мы стремились как можно раньше начинать обезболивающую терапию, не дожидаясь появления сильных и очень сильных болей. Этим объясняется тот факт, что в группе больных, которым применялось КПО трамадолом, интенсивность боли в покое составила $1,7 \pm 0,1$ балла, т.е. ниже, чем в группе пациентов с КПО морфином. В то же время при дви-

жениях, откашливании боль была сравнимой в обеих группах (см. табл. 18).

КПО трамадолом в первые сутки снижало интенсивность болевого синдрома, оцениваемого в покое и при активизации — $0,3 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,1$ балла соответственно (см. табл. 18). Потребление трамадола в первые 4 часа после начала КПО в среднем по группе составило 136 ± 20 мг, при этом доза аналгетика выше 100 мг имела место у 55% больных, в том числе у 24% она была более 150 мг. В первые сутки проведения КПО потребление трамадола составило в среднем по группе 462 ± 40 мг, при этом у 59% пациентов требовалась доза, превышающая стандартно рекомендуемую — 400 мг, и у 24% — требовалось доза 600 мг и выше. Максимальная доза в наших наблюдениях составила 900 мг). В последующие сутки доза снижалась почти в 2 раза.

Нежелательные явления отмечены у 38% пациентов (табл. 21), в том числе у одного трамадол был отменен вследствие выраженной тошноты и рвоты, особенно при введении начальной дозы 40 мг. В этой связи важной функцией перфузора, применяемого для КПО, является скорость введения начальной и болюсной доз, благодаря чему можно избежать развития подобных побочных эффектов, что повышает безопасность и эффективность методики КПО.

Наиболее часто возникающими нежелательными явлениями у больных были тошнота 24% и рвота 7%. Головокружение отмечено у 10%, головная боль, жар имели место у 3% больных. Двоим пациентам после экстирпации и пластики пищевода потребовалось проведение ФБС в связи с выраженным гнойным трахеобронхитом и невозможностью откашливать мокроту, хотя при этом отмечены удовлетворительная и хорошая оценки обезболивания.

Таблица 19. Частота развития нежелательных эффектов (НЭ) в зависимости от суточной дозы трамадола, %, $M \pm \delta$

Пациенты	Средняя суточная доза 280 ± 70 мг	Средняя суточная доза 587 ± 172 мг
Без нежелательных явлений, %	24	38
С нежелательными явлениями, %	17	21
Всего	41	59

Отчетливой взаимосвязи между суточной дозой трамадола и частотой развития нежелательных явлений отмечено не было (табл. 19). КПО трамадолом не удлиняло время пребывания пациентов в ОИТР по сравнению с таковым в группе больных, у которых обезболивание проводилось морфином и составило в среднем $2,9 \pm 0,4$ сутки.

Таким образом КПО трамадолом является эффективным и безопасным методом, который можно рекомендовать пациентам пожилого и старческого возраста, с болевым синдромом средней интенсивности. Наиболее правильной является тактика раннего начала проведения КПО. На наш взгляд, эффективная разовая доза трамадола — 150 мг, ее следует вводить дробно, применяя метод КПО. Рутинное назначение в раннем послеоперационном периоде одномоментного введения дозы 150 мг (внутривенно, внутримышечно) может привести к росту нежелательных явлений и снизить эффективность проводимой терапии. Суточная доза трамадола при КПО в раннем послеоперационном периоде, по нашим наблюдениям, может превышать стандартную в 1,5–2 раза.

Опыт применения КПО налбуфином — 65 пациентов, оперированных в основном на органах брюшной полости (71%), легких и бронхах (9%), на сердце и магистральных сосудах (11%). Начальная доза налбуфина составила 10–15 мг, БД — 3–4 мг, ЛИ — 5 мин, максимальная 4-х часовая доза составила 40 мг (см. табл. 17). Обезболивание налбуфином оказалось эффективным у 83% больных, в том числе у 42% — хорошее и отличное, у 41% — удовлетворительное. Необходимость в дополнительном введении анальгетиков (баралгин, кеторолак) отмечена у 25% больных. Динамика интенсивности болевого синдрома и все характеристики параметров введения налбуфина приведены в табл. 17, 18.

На рис. 16 показана широкая вариабельность потребления налбуфина при проведении КПО. В первые сутки обезболивания у 58% больных потребовалась доза, превышающая рекомендуемую — 100 мг.

Потребление налбуфина в первые 4 часа и за 1 сутки проведения КПО в среднем по группе составило 27 ± 2 мг и 102 ± 7 мг соответственно (см. рис. 16). В последующие сутки потребность в налбуфине снижалась и на 2 и 3 сутки после операции была ниже, чем в первые сутки проведения КПО. Нежелательные явления отмечены у 25% пациентов, у двоих больных КПО налбуфином прекращено из-за развития дисфории, галлюци-

Рис. 16
примен
нию с п

наций,
блюдал
зарегис
цев ру
пациен

В по
назнач
вым си
ниями
нетени

КПО
92% б
брюшн
тивнос
в том
ные ре
провед
77% б
обезбо
11 мг э
дисфор
сивнос
 $3 \pm 0,2$ б
рома, с
ла ниж
 $1,8 \pm 0,2$

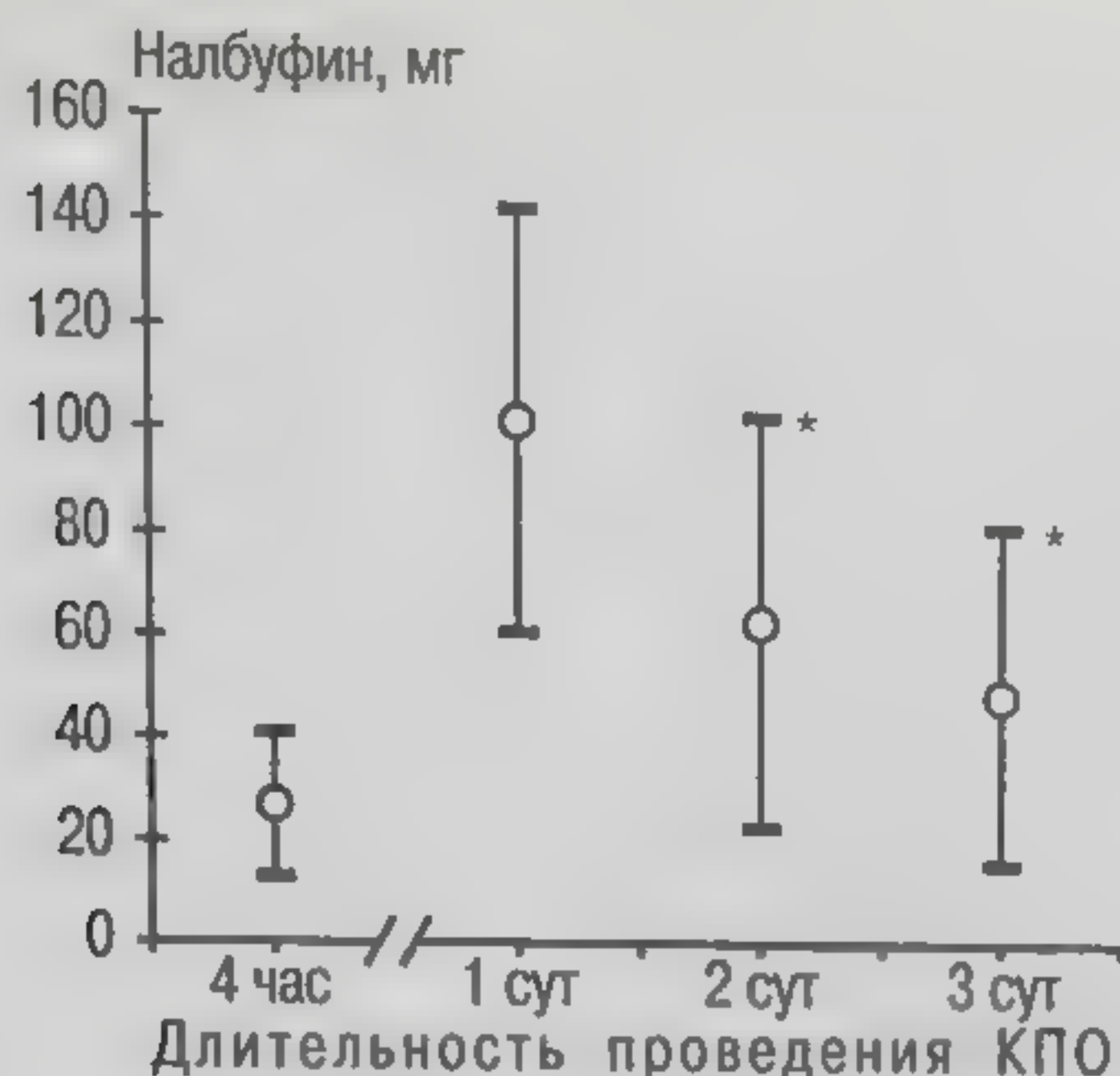


Рис. 16. Динамика потребления налбуфина (суточные дозы) при применении КПО ($M \pm \delta$; * различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с первыми сутками)

наций, возбуждения. Снотворное действие, потливость наблюдались у 8% пациентов. Жар, головокружение, тошнота зарегистрированы у 3% пациентов, чувство онемения пальцев рук, холодность кожных покровов имели место у одного пациента (см. далее в табл. 21).

В послеоперационном периоде налбуфин для КПО следует назначать пациентам пожилого возраста, с умеренным болевым синдромом, с хроническими обструктивными заболеваниями легких, больным, у которых имеется риск развития угнетения дыхания.

КПО буторфанолом применяли у пациентов, из которых 92% были оперированы по поводу заболеваний органов брюшной полости. В первые сутки проведения КПО эффективность буторфанола в целом по группе составила 85%, в том числе у 62% — хорошие, у 23% — удовлетворительные результаты обезболивания. В течение всего периода проведения КПО (36 ± 8 час) буторфанол был эффективен у 77% больных, у 15% — имело место неудовлетворительное обезболивание, несмотря на введение высоких доз — до 11 мг за 9 час. У одного пациента буторфанол отменен из-за дисфории, головокружения, потливости, тахикардии. Интенсивность боли в покое и при активизации составила $1,8 \pm 0,2$ и $3 \pm 0,2$ балла соответственно. Интенсивность болевого синдрома, оцениваемого у пациента в покое, в данной группе была ниже, чем в группе с морфином, составив соответственно $1,8 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,2$ балла; ($p < 0,01$).

Оценка потребления буторфанол показала (см. табл. 18), что в первые 4 часа после начала проведения КПО больным в среднем требуется $2,6 \pm 0,5$ мг, в 1–2 сут — $9,1 \pm 1,4$ и $6,2 \pm 1,1$ мг соответственно. Важно отметить, что за 4-х часовой период разовая доза проведения КПО буторфанолом 2 мг оказалась достаточной только у 38% больных. Остальным больным требовалась доза, в 1,5–3 раза превышающая стандартную. В течение суток 36% больным для достижения адекватного обезболивания требовалось 12,5–16 мг, что превышает стандартно рекомендуемую — 12 мг. В последующие сутки отмечено снижение потребления препарата, что объясняется достижением в организме его эффективной концентрации и снижением болевого синдрома. Нежелательные явления имели место у 61% больных: среднее или выраженное снотворное действие, задержка мочеиспускания, дисфория, головокружение, потливость (табл. 21).

Полученные данные указывают на то, что буторфанол может применяться в качестве анальгетика для КПО при сильных болях, у пациентов молодого возраста, при отсутствии нарушений в системах кровообращения и дыхания. Высокая частота нежелательных явлений (седация, задержка диуреза, дисфория), необходимость введения максимальных доз анальгетика в первые сутки обезболивания диктуют необходимость назначения анальгетиков с другим механизмом действия (НПВП, пропакетамол, метамизол).

В послеоперационном периоде КПО является эффективным методом, обеспечивающим согласно индивидуальным потребностям адекватное обезболивание у 82–95% (в среднем у 89%) больных в зависимости от применяемого анальгетика. Из представленных ранее данных следует, что расход анальгетиков вариабелен, зависит от многих факторов: индивидуальной чувствительности, сочетанного применения с другими анальгетиками, времени, прошедшего после операции. Наибольшее потребление любого из анальгетиков отмечается в первые сутки после операции, при этом далеко не всем пациентам достаточны стандартно рекомендуемые дозы. В табл. 20 дано сравнение потребности в различных опиоидных анальгетиках в первые сутки проведения КПО и рекомендуемые стандартные дозы.

Как видно из табл. 20, в первые послеоперационные сутки 36–59% больных стандартно рекомендуемые дозы недостаточны для обеспечения адекватного обезболивания. Для

Контр

Табл
прове

Аналге

Морфи

Бупрен

Пиритр

Промед

Трамад

Налбуф

Буторф

адекват

могут

станд

мнени

фекти

станд

al. (19

обезб

ющая

При

ках Н.

тия пр

О.Е. W

ния, г

(1982

ентов

боле

расти

ды пр

ботах

ваний

ма, к

го вос

чител

стоящ

онное

Таблица 20. Среднее потребление опиоидных анальгетиков при проведении КПО в первые послеоперационные сутки

Анальгетик	Средний суточный расход анальгетика методом КПО, мг ($M \pm \delta$)	Стандартная суточная доза, мг	% общего числа больных по группам, у которых суточная доза	
			меньше стандартной	больше стандартной
Морфин	42±18	40	43	42
Бупренорфин	1,14±0,37	1,2	55	45
Пиритрамид	66±18	60	53	47
Промедол	93±38	100	41	41
Трамадол	462±206	400	41	59
Налбуфин	102±41	100	42	58
Буторфанол	9,1±4,6	12	64	36

адекватной аналгезии в покое и при активизации пациентам могут требоваться дозы анальгетиков в 1,5–2,5 раза больше стандартно рекомендуемых. Таким образом мы согласны с мнением Н. Kehlet (1988) о том, что одной из причин неэффективного рутинного обезболивания является применение стандартных доз. Это подтверждают данные Н.Ж. McQuay et al. (1991), согласно которым 15 % пациентов для адекватного обезболивания требуется доза анальгетика в 3 раза превышающая среднюю.

Причину назначения анальгетиков в недостаточных дозировках Н. Kehlet (1988) видит в чрезмерной боязни врачей развития привыкания или других побочных эффектах (К. Sriwatankul, O.F. Weis, et al., 1983). В то же время на основании исследования, проведенного на большом количестве больных, М. Angell (1982) утверждает, что частота развития зависимости у пациентов, получавших опиоиды для лечения послеоперационного болевого синдрома, составляет менее 0,1%, поскольку пристрастие и зависимость развиваются только тогда, когда опиоиды применяются пациентами, не испытывающими боль. В работах Е. Freye (1995) также подчеркивается, что при использовании опиоидных анальгетиков для лечения болевого синдрома, когда организм нуждается в активации регуляции болевого восприятия, риск развития пристрастия и зависимости значительно снижен. В этих же работах подчеркивается, что в настоящее время отсутствуют данные о том, что послеоперационное обезболивание опиоидами может приводить к разви-

тию пристрастия и зависимости. Значительный мировой опыт применения метода КПО свидетельствует лишь о теоретическом существовании проблемы привыкания и зависимости. Мы не встретили публикаций, показывающих возникновение зависимости к опиатам после применения КПО.

Анализ многочисленных данных литературы о послеоперационном обезболивании позволяет сделать вывод о том, что одним из наиболее существенных факторов, лимитирующих подбор индивидуальной дозировки, является неадекватная оценка врачом или медсестрой интенсивности боли и в соответствии с этим назначение анальгетика в той или иной дозе.

Предсказание болевой чувствительности конкретного пациента представляет сложную и часто неразрешимую задачу (K.A. Lehmann, 1991). Такие параметры как возраст, пол, вид анестезии, характер и продолжительность операции лишь отчасти определяют интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде. Степень анальгезирующего действия обезболивающих средств может широко варьировать не только у разных людей, но и у одного и того же человека в разное время суток. Многочисленные психологические факторы, личностные особенности и предыдущий опыт пациента в отношении применения обезболивающих препаратов, а также сложность практического определения интенсивности болевого синдрома затрудняют выбор оптимальной дозы анальгетика.

Данные литературы и наш опыт показывают, что не существует четкой взаимосвязи между дозой вводимого анальгетика и его эффективностью. В литературе описаны случаи, когда пациентам после массивных оперативных вмешательств не требовалось применение анальгетиков (B. Roe, 1963; H.J. McQuay et al., 1982). Имеют место также ситуации, когда больным после относительно "небольших" операций требовались опиоидные анальгетики в дозах, превышающих в несколько раз стандартные (D.A. Graves et al., 1984). Одна из возможных причин этого — индивидуальная чувствительность пациентов к опиоидным анальгетикам, которая может весьма варьировать — от полной аналгезии до отсутствия эффекта (H.A. Осипова, 1988). Другая — широкая вариабельность фармакодинамики опиоидных анальгетиков, и как следствие этого формирование различных кривых "доза — ответ" (K.L. Austin et al., 1980; D.A. Graves et al., 1985).

Очевидно, что при введении анальгетика по стандартной схеме в дозах, превышающих суточную в 1,5 раза и более,

высока вероятность развития нежелательных явлений. В то же время доказана эффективность обезболивания "малыми", но частыми дозами. КПО обеспечивает введение анальгетика методом титрования дозы. По данным зарубежных авторов, КПО обеспечивает более стабильную концентрацию анальгетика в плазме крови (рис. 17). Определяя у больных пожилого возраста концентрацию морфина в плазме крови при внутримышечном введении по "показаниям" и при внутривенном КПО в течение первых послеоперационных суток, А.М. Egbert (1990) показывает, что при последнем методе, колебания морфина в крови менее значимы. В результате легочные осложнения, заторможенность при внутримышечном введении морфина отмечались соответственно у 10% и 18% больных. В группе, где КПО проводилось морфином, легочные осложнения отсутствовали, а заторможенность имела место у 2,3% больных.

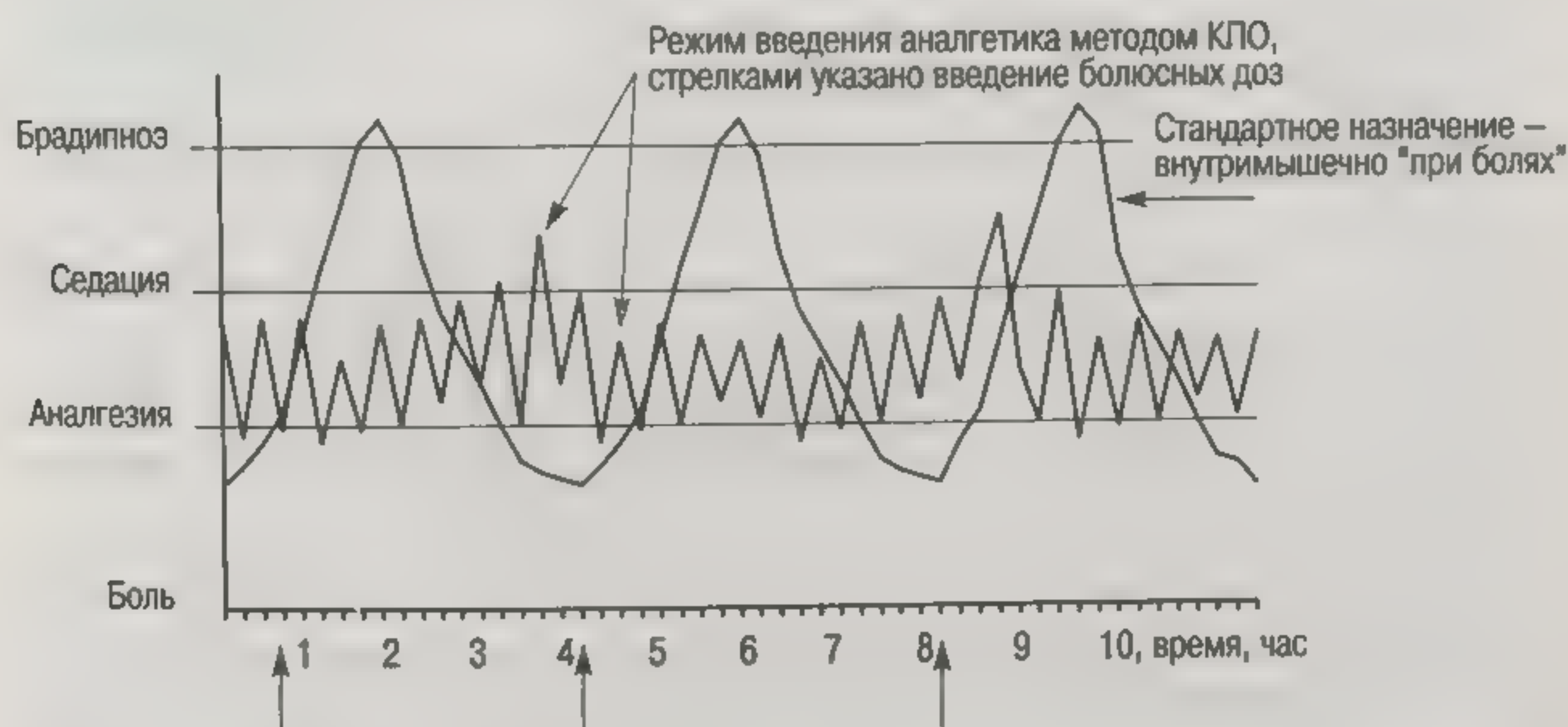


Рис. 17. Изменение содержания анальгетика в крови в зависимости от метода обезболивания (по R.C. Rue et al., 1996). ↑ — указаны внутримышечные инъекции анальгетика

Очевидно, что при применении обычного способа обезболивания, назначаемого врачом "по показаниям", интенсивность боли изменяется волнообразно, и пик приходится на момент обращения пациента к медицинскому персоналу с просьбой сделать "обезболивающее" (рис. 17). Преимущество КПО как более безопасного метода по сравнению с рутинным назначением анальгетика особенно заметно в ближайшие часы после поступления пациента из операционной, когда у него боль отсутствует или слабая по интенсивности. В этих

случаях на фоне остаточного действия анальгетиков или анестетиков, используемых интраоперационно, введение стандартных доз морфиноподобных обезболивающих средств представляет определенную опасность и неоправданно. Больному целесообразнее предложить КПО, при этом начальная доза не вводится. По мере нарастания боли пациент самостоятельно, посредством нажатия кнопки пульта, титрует БД анальгетика до достижения эффекта.

Результаты наших исследований по оценке эффективности КПО в зависимости от интенсивности болевого синдрома показывают, что обезболивание необходимо начинать как можно раньше. При начале КПО на фоне отсутствия или легких болей (в покое) хорошие результаты имеют место на 31% чаще, чем при сильных болях (χ^2 -квадрат, $p < 0,004$). Неадекватное обезболивание зарегистрировано нами у 18% больных, у которых КПО начинали на фоне сильных или невыносимых болей. В то же время при применении КПО на фоне отсутствия или слабых болей неадекватное обезболивание отмечается реже — у 3% больных (χ^2 -квадрат, $p < 0,05$).

Другим важным преимуществом КПО по сравнению с общепринятым является быстрое достижение эффекта, сокращение времени, в течение которого пациент находится без обезболивания, поскольку нажатие на кнопку ведет к немедленному внутривенному введению. Эффект наступает через 2, 10, 15 мин в зависимости от фармакокинетических свойств выбранного анальгетика. Далее интенсивность боли контролируется индивидуально пациентом. При недостаточном снижении боли им повторно согласно установленному ЛИ вводится последующая БД. В наших наблюдениях практически все пациенты указывали на такое преимущество. К подобному же выводу приходят большинство зарубежных авторов. Так, M.T. Kluger, H. Owen (1990), описывая преимущества данного метода, выделяют возможность достижения быстрого эффекта. D.E. Kenady et al. (1992), сравнивая эффективность КПО и стандартного внутримышечного назначения морфина у 55 больных после холецистэктомии, приходят к выводу, что при КПО наряду со значимым снижением боли пациенты меньшую часть времени испытывали боль. По длительности периода госпитализации, по расходу морфина существенных различий между группами больных не выявлено.

Принцип работы с КПО легко усваивается пациентами и 87% предпочитают его рутинному назначению "при болях".

Контр

По дан
ших ра
обезб
— выр
иссле
обезб
приво
КПО тр
et al. (
назнач

Контр
дости

Дости
быстр
эффе
5–15

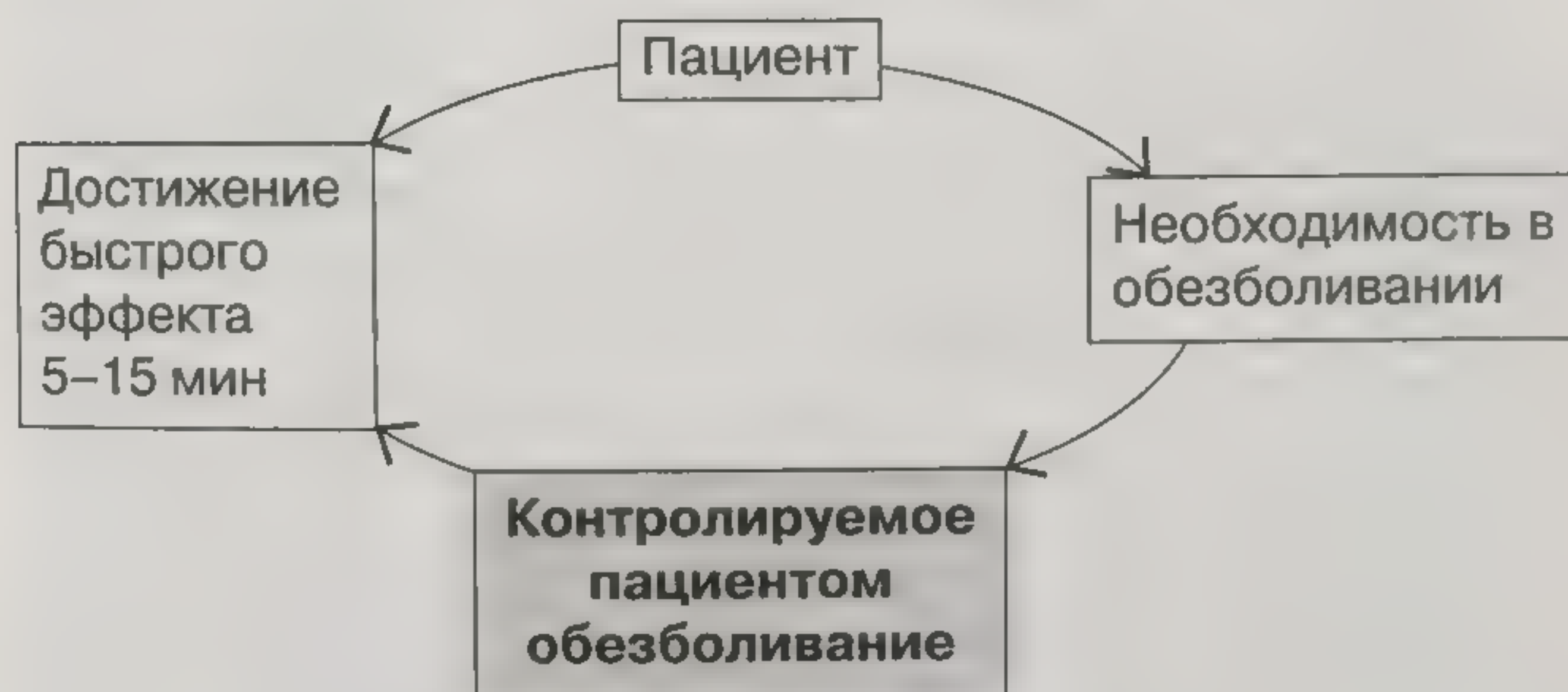
Дости
станд
при б

Начал

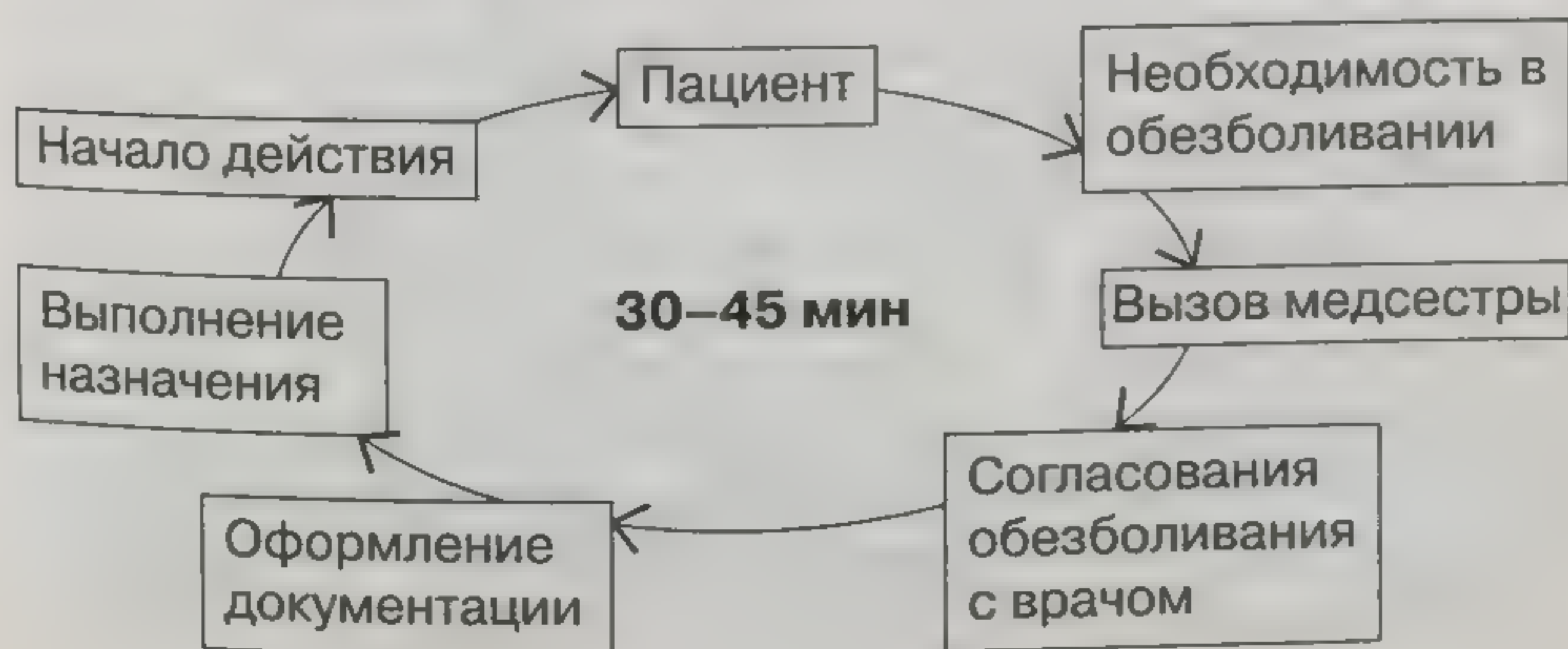
Выпо
назнач

По данным К.А. Lehmann (1991), из 1334 пациентов, получавших различные аналгетики, 74,4 % предпочли КПО обычной обезболивающей терапии, которую они получали ранее, 56% — выразили желание о продолжении КПО после окончания исследования и лишь 9,6% больных предпочли обычное обезболивание. M. Harmer, M. Rosen, M.D. Vickers (1985) приводят данные о том, что 96% пациентов предпочитают КПО традиционному назначению аналгетиков. J.C. Ballantyne et al. (1993), проводя сравнительный анализ эффективности назначенного аналгетика внутримышечно "по требованию" и

Контролируемое пациентом обезболивание: быстрое достижение обезболивающего эффекта



Достижение обезболивающего эффекта при стандартном назначении аналгетика — внутримышечно при болях (адап. по Graves, 1983)



КПО у 787 оперированных больных, показали более высокую эффективность последнего метода.

При сравнительной оценке планового назначения анальгетика и КПО у больных после торакотомии A. Boulanger et al. (1993) делают вывод о том, что КПО является безопасным, эффективным методом обезболивания у данной группы пациентов. A.G. Beeton et al. (1992), оценивая эффективность КПО морфином у 93 больных в первые двое суток после операции отмечают, что хороший и отличный результаты имели место у 81 (88%) больного, при этом потребность в морфине широко варьировала.

Наконец, КПО экономит время медицинского персонала. M. Harmer, M. Rosen, M.D. Vickers (1985); M.T. Kluger, H. Owen (1990) приводят данные о том, что КПО позволяет сократить время медсестры, которое бы она затратила на выполнение инъекций анальгетиков.

Важным, на наш взгляд, представляется возможность применения КПО для более объективной оценки как анальгетической эффективности различных фармакологических препаратов, так и для сравнения с другими методами обезболивания (J. Laitinen, Nuotinen, 1992; K. Perttunen, E. Kalso, J. Heinonen et al., 1992; F.B. Sevarino, R.S. Sinatra, D. Paige, 1992). Например, по расходу в течение суток морфина во время проведения КПО можно судить об анальгетической эффективности изучаемого препарата, который вводится пациенту в плановом порядке или по показаниям. Наши исследования, проведенные с комбинированным применением кеторолака и опиоидных анальгетиков (морфин, бупренорфин, промедол) свидетельствуют об "опиоид-сберегающем" действии первого. Это совпадает с мнением G.N. Kenny et al. (1990), которые приходят к заключению, что сочетанное назначение кеторолака и опиоидных анальгетиков сокращает расход последних на 40%. Уменьшение общей дозы морфина приводит к снижению частоты и выраженности побочных явлений, в том числе депрессии дыхания.

Применение диклофенака в дозе 2 мг/кг/сут у больных после торакотомии позволяет сократить расход морфина в первые и во вторые послеоперационные сутки на 60 и 76% соответственно (E. Kalso, J. Heinonen et al., 1992). Аналогичные данные были получены у больных после ортопедических операций, которым применяли комбинацию диклофенака и фентанила, последний — методом КПО. В группе, где дикло-

Контроль

фенак
верно
ном, де
эффе
что вну
жению
12 часКомб
акупун
опиоид
где Эл
P.E. AnДиск
оидных
этого
лений.ния с о
приме
Lehman
1993).отдель
опиоид
что у бпозвол
этом э
вой вKleiman
морфи
стройза оди
216,3±обезбо
опера
что в сбыл ид
личие
длитель
ли КПО
В на
ровал,
ния до
расход

фенал не применялся, потребление фентанила было достоверно выше (J. Laitinen, Nuotinen, 1992). В рандомизированном, двойном слепом методе исследования аналгетической эффективности теноксикама A.F. Merry et al. (1992) показали, что внутривенное введение 20 мг препарата приводит к снижению потребления папавератума (промедола) в первые 12 час после торакотомии на 23%.

Комбинирование в послеоперационном периоде электроакупунктуры (ЭА) с КПО петидином сокращает потребления опиоида наполовину по сравнению с контрольной группой, где ЭА не применяется (P.A. Christensen, M. Noreng, P.E. Andersen et al., 1989).

Дискуссионным остается вопрос о снижении расхода опиоидных аналгетиков при применении КПО и как следствие этого — снижение вероятности развития нежелательных явлений. Возможность достижения адекватного обезболивания с одновременным снижением суточной дозы аналгетика, применяемого методом КПО, отражены в работах (K.A. Lehmann, 1985; J.C. Ballantyne, D.B. Carr, T.C. Chalmers et al., 1993). По данным M. Harmer, M. Rosen, M.D. Vickers (1985) в отдельных случаях КПО может снизить дозу потребляемого опиоида наполовину. В работе H.F. Hill et al. (1990) показано, что у больных после пересадки костного мозга метод КПО позволил снизить расход морфина почти наполовину, при этом эффективность обезболивания не отличалась от таковой в контрольной группе. В тоже время работами R.L. Kleiman, A.G. Lipman, B.D. Hare (1988) показано, что доза морфина, потребляемого методом КПО и вводимого медсестрой "планово" у больных с сильным болевым синдромом, за одинаковый промежуток времени составила $209,6 \pm 77,1$ и $216,3 \pm 108,8$ мг соответственно. Сравнивая традиционное обезболивание и КПО морфином после гинекологических операций, T.J. Wasylak et al. (1990) приходят к выводу о том, что в обоих случаях расход морфина за период наблюдения был идентичным. По данным этих авторов имело место различие в сроках восстановления функции внешнего дыхания и длительности пребывания в клинике. В группе, где применяли КПО, эти показатели были лучше.

В наших исследованиях расход аналгетиков сильно варьировал, хотя в первые сутки проведение КПО средние значения доз были близки к стандартным. Достоверное снижение расхода всех опиоидов отмечено нами у пациентов на 2–3 сут

проведения КПО (см. табл. 18). Мы согласны с мнением M. Harmer et al. (1985), J.C. Ballantyne et al. (1993) о том, что КПО является безопасным методом обезболивания, поскольку дает возможность применять анагетик титрованием. При этом методе такие побочные эффекты, как угнетение дыхания, выраженный седативный эффект встречаются реже, чем при традиционном применении анагетиков. В отдельных случаях наблюдается уменьшение суточной дозы потребляемого опиоида. В исследованиях D.E. Kenady et al. (1992), где проводилось сравнение КПО с рутинным назначением морфина в раннем послеоперационном периоде, показано, что в первом случае реже отмечались седация, дыхательные нарушения. Для предупреждения побочных эффектов ряд авторов рекомендует периодический контроль эффективности КПО, предоставление инструкций пациенту до начала обезболивания этим методом (A. Tamsen, P. Hartvig, C. Fagerlund et al., 1982; R.L. Bennett, 1983).

Все большее значение придается изучению психологического фактора при боли, в том числе острой, поскольку "... она (боль) нарушает нормальную деятельность внутренних органов, подавляет психику человека, может вызвать нарушение важных функций его организма..." (Б.В. Петровский, 1960). Значение психологического фактора у пациентов при проведении КПО изучено недостаточно полно. Некоторые авторы указывают на его положительную роль, особенно при обезболивании в ночное время (R.K. Parker, B. Holtmann, P.F. White, 1992), у пожилых пациентов (A.M. Egbert, L.L. Lampros, L.H. Parks, 1993) или у оперированных в прошлом (R.L. Kleiman, A.G. Lipman, B.D. Hare, 1988). В наших исследованиях только один пациент (КПО в режиме "по-требованию") жаловался на неудобство такого режима введения в ночное время. Несколько пациентов, оперированных в прошлом (в Российском центре хирургии РАМН, за рубежом), имевших опыт применения КПО, выбрали данный метод обезболивания при повторной операции. Мы не ставили целью изучение психологических аспектов КПО у пациентов в послеоперационном периоде, хотя несомненно эта тема представляет большой интерес.

Основные достоинства КПО:

*** дает возможность проведения индивидуальной обезболивающей терапии методом оптимального титрования анагетика;**

Контроль

* позво
левых оц
тельные
циента на

* расш
больных,
нии посл
O.F. Weis,
1989, K.A.

3.4. БЕЗ НЕЖЕЛА

Результ
торов пока
тельных эс
аналгетик
КПО — вы
комбиниро
частоту ра
также могу
лее часты
выраженно
A.G. Lipma
симости кр
По данн
ющих опы
ние дыха
ного исхо
примени
отмечалос
В обзор
но анализи
ших место
периоде пр
ные ослож
дозировки
взаимодей
Чаще во
мого аппара
дения ана

* позволяет пациенту осуществлять самоконтроль болевых ощущений, результатом чего являются положительные эмоции, меньшая концентрация внимания пациента на боль;

* расширяет возможности для большей активизации больных, что играет важную роль в благоприятном течении послеоперационного периода (E. Langer, 1983, O.F. Weis, K. Sriwatanakul, J.L. Alloza et al., 1983, A. Bandura, 1989, K.A. Lehmann, 1991).

3.4. БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТОДА КПО. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Результаты наших исследований, данные зарубежных авторов показывают, что частота, характер и тяжесть нежелательных эффектов (НЭ) во многом определяются выбранным анальгетиком (табл. 21). Не менее важный аспект проведения КПО — выбор режима введения анальгетика. Считается, что комбинированный режим введения анальгетиков увеличивает частоту развития НЭ. БД и скорость поступления анальгетика также могут влиять на частоту развития НЭ. В целом, наиболее частыми осложнениями при проведении КПО являются выраженное *снотворное действие и тошнота* (R.L. Kleiman, A.G. Lipman, B.D. Hare, 1988). Риск развития ятрогенной зависимости крайне низкий (J. Porter, H. Jick, 1980).

По данным D.I. Zimmermann and J. Stewart (1993), суммирующих опыт применения КПО в 32 канадских клиниках, угнетение дыхания имело место в 0,03% случаев, все без смертельного исхода. K.A. Lehmann (1991), представляя результаты применения КПО у 1334 пациентов, указывает, что ни разу не отмечалось клинически значимого угнетения дыхания.

В обзоре B.M. Fleming, D.W. Coombs (1992) ретроспективно анализируют частоту и характер побочных явлений, имевших место у 1122 больных, которым в послеоперационном периоде применяли КПО. Авторы показывают, что значительные осложнения были отмечены в 8 наблюдениях из-за передозировки анальгетиков, как следствие частых нажатий или взаимодействия с другими лекарствами.

Чаще встречались осложнения, связанные с работой самого аппарата и особенно в режиме комбинированного введения анальгетика — постоянная инфузия и периодическое

Таблица 21. Нежелательные эффекты при проведении КПО опиоидными анальгетиками (n=215)

Действие	Морфин, %	Налбуфин, %	Трамадол, %	Буторфанол, %	Пиритрамид, %	Бупренорфин, %	Промедол, %
Снотворный эффект, средний или сильный	18	8	—	38	17	32	12
Угнетение дыхания	—	—	—	—	—	—	6
Головокружение	—	3	10	7,5	—	8	18
Затруднение мочеиспускания (с необходимостью катетеризации)	12	—	—	22	11	14	6
Повышенная потливость	—	8	3	7,5	5,5	4	—
Кожный зуд	3	—	—	—	—	—	—
Тошнота или рвота	—	3	31	—	—	8	12
Дисфория	—	1,5	—	7,5	—	4	6
Гипотензия	—	—	—	—	—	4	—
Чувство жара	—	3	3	—	—	—	—
Чувство онемения пальцев рук	—	1,5	—	—	—	—	—
Головная боль	—	—	3	—	—	—	—
Всего больных	30	25	38	61	21	55	41

введ
мен,
при
ных,
сме
(199
фак
КПО
угне
том,
ний,
КПО
В
прис
пуль
уров
прек
1993
внут
пост
осно
вых,
вали
ном -
стоте
чем
щен
Пр
фино
ных с
пилл
были
опис
прим
но ку
опис
дыха
тают
чале
спос
и раз
сано

введение болюсных доз. Для снижения риска авторы рекомендуют мониторирование больных. Shipton et al. (1993), приводя данные первого опыта применения КПО у 700 больных, отмечают один случай развития депрессии дыхания без смертельного исхода. В исследованиях L.M. Torres et al. (1993), проводя сравнительную оценку аналгетической эффективности морфина, бупренорфина и метамизола при КПО у 150 больных, ни в одном случае не отмечено развития угнетения дыхания. В то же время авторы делают вывод о том, что эффективность и небольшая частота побочных явлений делают метамизол препаратом выбора для проведения КПО у больных в послеоперационном периоде.

В настоящее время разработаны и с успехом применяются приборы для КПО, сопряженные с мониторированием по пульсоксиметрии. В случае снижения HbO_2 ниже заданного уровня всякое поступление обезболивающего препарата прекращается (L.M. Torres, F. Coliado, J.M. Almarcha et al., 1993). R.G. Wheatley et al. (1992) сравнивали влияние КПО и внутримышечного введения морфина на HbO_2 , измеряемое постоянно у 40 больных в первые сутки после операции. На основании этого авторы пришли к заключению, что, во-первых, достоверно большее количество — 47% больных оценивали КПО как "отличное", в то время как при внутримышечном — 10% больных. Во-вторых, достоверных различий в частоте появления гипоксемии ($HbO_2 < 85\%$ в течение более чем 6 мин) выявлено не было (у троих больных при внутримышечном введении и у одного больного при проведении КПО).

При сравнении внутримышечной и эпидуральной КПО морфином P.H. Rosenberg et al. (1984) отметили, что в группе больных с КПО наблюдались наиболее высокие значения pCO_2 в капиллярной крови, однако остальные показатели газообмена были во всех группах в пределах нормы. J.M. Gibbs et al. (1982) описывают два случая выраженного угнетения дыхания после применения высоких доз бупренорфина, которые были успешно купированы введением доксапрама. M. Bahar et al. (1985) описывают случай угнетения дыхания со снижением частоты дыхания до 6 в минуту. Причиной этого осложнения авторы считают смещение венозного катетера под кожу, что привело вначале к образованию значительного подкожного депо морфина с последующим резким повышением его концентрации в крови и развитием угнетения дыхания. В работе P.F. White (1987) описано два случая клинически значимого угнетения дыхания, вы-

званного ошибочными действиями со стороны медицинского персонала. Имеет место случай развития депрессии дыхания со снижением его частоты до 5 в минуту у пациента с почечной недостаточностью. Депрессия дыхания развилась у пациента после применения 17 мг морфина в течение 7 час, что связано с кумуляцией морфина и его метаболитов при почечной недостаточности (E.C. Covington, L. Gonsalves-Ebrahim, K.O. Currie et al., 1989). В литературе описаны случаи развития угнетения дыхания у пациента с синдромом сонного апноэ (D.M. VanDercar, A.P. Martinez, E.A. De Lisser, 1991), у больных с гиповолемией (A. Tamsen, P. Hartvig, C. Fagerlund et al., 1982). Во всех перечисленных выше случаях депрессия дыхания была своевременно распознана и не имела последствий для пациента.

На технические неполадки в работе прибора для КПО как на одну из возможных причин передозировки опиоидными анальгетиками указывает целый ряд авторов: два клинических случая передозировки диаморфином (60 мг) (W.G. Notcutt, P. Knowles, R. Kaldas, 1992), у одной больной передозировка папавератумом (180 мг) (E.R. Grover, M.L. Heath, 1992). Все случаи — без летального исхода. В литературе описан случай смертельного исхода, причиной которого явилось внутривенное введение 500 мг петидина в течение 20 мин, обусловленное "технической ошибкой в приборе" (J.M. Kreitzer, L.P. Kirschenbaum, J.B. Eisenkraft, 1989).

КПО может маскировать возникновение осложнения в послеоперационном периоде. G.S. Meyer, K.A. Eaglef (1992) приводят клинический пример скрытого течения тромбэмболии ветвей легочной артерии на фоне проведения КПО.

При длительном применении опиатов следует учитывать возможность развития толерантности, когда для достижения адекватного обезболивания требуются все большие дозы препарата (K.A. Lehmann, 1991). Необходимо также иметь в виду возможность развития симптомов "отмены" после прекращения длительного приема опиатов, что практически не наблюдается при кратковременном послеоперационном введении наркотических препаратов.

3.5. КПО НЕОПИОИДНЫМИ АНАЛГЕТИКАМИ

Не менее важным, с точки зрения безопасности больного, представляется вопрос о возможном применении для КПО

неопиоидных аналгетиков. С этой целью в качестве аналгетика для проведения КПО был выбран кеторолак, представитель НПВП, обладающий наиболее мощной аналгетической активностью. Для проведения КПО использовались следующие режимы введения препарата. В зависимости от выраженности исходного болевого синдрома начальная доза составляла 0–15 мг, болюсная доза — 3 или 5 мг, локаут интервал — 10 мин. Максимальная 4-х часовая доза препарата составляла 60 мг. При недостаточной эффективности, а также в случаях, когда 4-х часовой или суточный лимит дозы кеторолака был исчерпан, использовался промедол в дозе 20 мг подкожно.

Таблица 22. Аналгетическая эффективность кеторолака, %, методом КПО в зависимости от длительности его применения

Вербальная оценка обезболивания	Длительность КПО кеторолаком, час		
	4	24	48
Аналгетическая эффективность, %			
Отличная	—	—	—
Хорошая	25	67	87
Удовлетворительная	75	33	
Неудовлетворительная	—	—	13

Как видно из табл. 22, удовлетворительные результаты обезболивания отмечены у 75% больных через 4 час после начала проведения внутривенного КПО кеторолаком. Частота хорошего эффекта обезболивания увеличивалась с 25% через 4 часа после начала проведения аналгезии до 87% через 48 час. Неудовлетворительное обезболивание у больных с КПО кеторолаком отмечено нами в 13% случаев. Потребность кеторолака методом КПО составила на 1 и 2 сут проведения КПО соответственно 115 ± 7 и 99 ± 7 мг. Необходимость в дополнительной аналгезии имела место у 50% больных, при этом потребность промедола у этих больных составила на 1 и 2 сут проведения КПО соответственно 33 ± 7 и 35 ± 10 мг.

В настоящее время в зарубежной литературе широко изучается опиоид-сберегающее действие препаратов группы НПВП (кеторолака, кетопрофена, диклофенака).

Опиоид-сберегающее действие кеторолака рассматривается в работе G.N. Kenny et al. (1990), где у больных, перенесших операции на брюшной полости, его применение ме-

тодом постоянной внутримышечной инфузии 1,5 и 3 мг/час в комбинации с внутривенным введением морфина методом КПО снижало суточное потребление последнего на 47 и 41% соответственно и сопровождалось лучшим купированием боли.

В наших исследованиях у больных, которым проводилось плановое введение кеторолака по 30 мг 3 раза в сутки совместно с применением внутривенного КПО морфином (начальная доза 0–3 мг, болюсная — до 2 мг, ЛИ — 10 мин, максимальный 4-х часовой предел — 20 мг), потребность в морфине составила в среднем 37 ± 5 мг и 31 ± 5 мг соответственно в 1 и 2 послеоперационные сутки. В группе больных, где применяли только монотерапию морфином методом КПО, его потребление на 1 и 2 послеоперационные сутки составило 42 ± 4 и 29 ± 4 мг соответственно. Сочетанное применение морфина и кеторолака сократило потребление первого на 14% (различие недостоверно). В то же время это позволило в первые сутки после операции добиться хорошего результата обезболивания у 82%, а в группе, где применяли только морфин — у 63% больных (табл. 23)

Таблица 23. Сравнение у больных аналгетической эффективности (%) морфина, применяемого методом КПО, в виде монотерапии и в сочетании с кеторолаком 90 мг/сут

Вербальная оценка обезболивания	КПО морфином + кеторолаком, планово, час		КПО морфином, час	
	24	48	24	48
Отличная	9	29	—	8
Хорошая	82	57	63	61
Удовлетворительная	9	14	28	31
Неудовлетворительная	—	—	9	—

Отличный результат обезболивания в первые сутки был у 9% больных и столько же удовлетворительных результатов обезболивания. Через 48 час отличный результат отмечен у 29% больных, при этом неудовлетворительные результаты обезболивания отсутствовали в отличие от группы, где обезболивание проводилось только КПО морфином.

Результаты наших исследований показали целесообразность комбинированного обезболивания: базисная аналге-

Контр

зия ке
внутри
набл
фекта
предс
всех б
ливан
бупре
няли м
сутки
бинир
точной
желате
лось с
рвоты.

Рис. 1
бупрен
торола

Неж
ние пр
ного па
лудка.
ло мес
ключит
зонда.
нением
рассма
Таки
чаемые

зия кеторолаком 90 мг/сут внутримышечно и бупренорфином внутривенно методом КПО. Ни у одного из пациентов мы не наблюдали неудовлетворительного обезболивающего эффекта. Применение кеторолака и бупренорфина в виде КПО представляется нам наиболее логичным. С одной стороны, у всех больных мы наблюдали развитие адекватного обезболивания, а с другой — достоверное снижение потребления бупренорфина в течение суток (рис. 18). В группе, где применяли монотерапию бупренорфином, его потребление за 1-ые сутки составило $1,14 \pm 0,36$ мг, а в группе, где применяли комбинированную терапию $0,73 \pm 0,42$ мг ($p < 0,05$). Снижение суточной дозы заметно изменяло характер и выраженность нежелательных явлений — ни у одного из пациентов не отмечалось среднего или сильного снотворного эффекта, тошноты, рвоты.

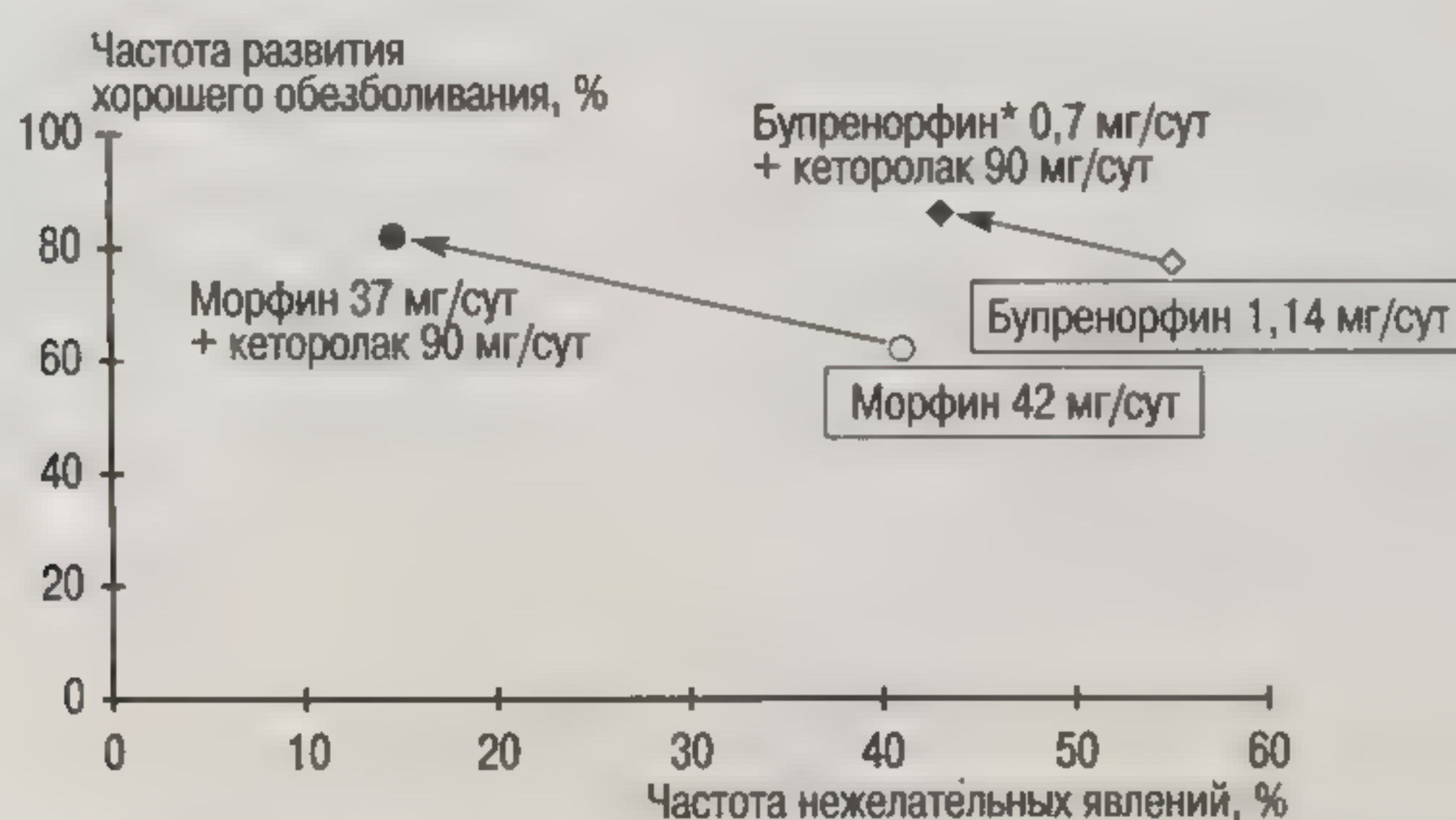


Рис. 18. Сравнительная оценка качества обезболивания КПО бупренорфином, морфином и комбинацией: КПО бупренорфин+кеторолак, КПО морфин+кеторолак

Нежелательное действие у больных, которым обезболивание проводилось кеторолаком методом КПО отмечено у одного пациента, которому сделана субтотальная резекция желудка. В течение первых 2 суток после операции у него имело место умеренно выраженная изжога, однако трудно исключить при этом раздражающее действие назогастрального зонда. Снотворный эффект у больных с сочетанным применением кеторолака и опиоидов носил легкий характер и не рассматривался как нежелательное явление.

Таким образом стандартные дозы опиоидов, НПВП, назначаемые по схеме "по показаниям", оказываются недостаточ-

ными у 36–59% больных. Для достижения адекватного обезболивания, особенно в первые послеоперационные сутки, требуются дозы анальгетиков, превышающие в 1,5–2,5 раза стандартные.

Расход анальгетиков при использовании данного метода варьируется, что подтверждает одно из его преимуществ — возможность подбора индивидуальной достаточной дозы для каждого пациента. В раннем послеоперационном периоде метод контролируемого пациентом обезболивания обеспечивает адекватный анальгетический эффект в зависимости от опиоида у 82–95% больных.

Пиритрамид по сравнению с другими опиоидами (промедол, бупренорфин, буторфанол, трамадол, налбуфин) имеет лучшее соотношение хороших результатов обезболивания и частоты нежелательных явлений, при этом характер нежелательных явлений в сравниваемых группах однотипный. Метод КПО для повышения эффективности аналгезии необходимо начинать до возникновения сильных или невыносимых болей. У пациентов пожилого возраста, с кардиореспираторными нарушениями безопаснее применять трамадол, налбуфин. При КПО другими опиоидами (морфин, промедол, бупренорфин, буторфанол) целесообразна комбинация с неопиоидными анальгетиками.

Г
Ф
В
Н

4.

Ос
ний
(СНМ
серд
ная
Л.И.,
1994
подд
нени
проти
1990
ные
недо
Из
СНМ
обяз
сред
рато
СНМ
агон
медо
W.S. I
1994
литер
ющих
аналг
нии
тыно

ГЛАВА 4

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОЙ БОЛИ В УСЛОВИЯХ ОКАЗАНИЯ СКОРОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

4.1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Острая боль является наиболее частой причиной обращений пациентов к скорой и неотложной медицинской помощи (СНМП) (Н.А. Карасев и др., 1994), при этом на заболевания сердечно-сосудистой системы и травму приходится основная часть (50-70%) вызовов (Е.А. Кустова и соавт., 1982; Л.И. Дежурный, 1995; А.М. Сидоров, 1997; S. Kaul, R.D. Abbott, 1994). Наряду с другими мероприятиями, направленными на поддержание жизненно важных функций организма, устранение болевой импульсации рассматривается как компонент противошоковой терапии (М.А. Кацадзе и В.А. Михайлович, 1990) и профилактика развития осложнений, таких как опасные для жизни аритмии, обусловленные острой коронарной недостаточностью (А.Л. Сыркин, 1991).

Из 150 заболеваний, указанных в перечне по оказанию СНМП больным и пострадавшим, в 34,6% случаев требуется обязательное применение обезболивающих лекарственных средств, при этом у половины из них — наркотических препаратов (А.М. Сидоров, 1997). Для обезболивания в условиях СНМП наиболее распространенными анальгетиками являются агонисты μ -опиоидных рецепторов — морфин, омнопон, промедол, фентанил (Г.Н. Цыбуляк, 1993; А.П. Голиков, 1994; W.S. Hillis, R.R. Jamieson, 1984; J. Schou, 1992; M.J. Domanski, 1994). Наряду с этим в зарубежной и отечественной литературе накоплен опыт применения и других обезболивающих средств, как из группы опиоидных, так и неопиоидных анальгетиков. Активно дискутируется “алгоритм” в проведении обезболивающей терапии (В.В. Руксин, 1996; А.И. Мартынов, М.Э. Гурарий, 1997; Н.Ю. Семиголовый, 1997).

Применяя наркотические аналгетики, входящие в укладку каждой линейной бригады (согласно приказу № 331 от 17.04.87 г. по СМП г. Москвы), врачу приходится учитывать медицинские, социальные и юридические аспекты. Медицинские проблемы применения морфина и других μ -опиоидных аналгетиков общеизвестны (M.S. Remetz, H.S. Cabin, 1988). Например, при применении морфина у пациентов пожилого и старческого возраста для купирования боли при острой коронарной недостаточности (ОКН) у каждого третьего отмечается угнетение функции внешнего дыхания, при этом не наступает полного обезболивания (А.П. Голиков, 1994). Внутривенное введение морфина может вызвать системную гипотензию, бронхоспазм, кожный зуд, вследствие выброса гистамина из клеток (R. Zelis et al., 1974; C.C. Hug, 1992). Повышение тонуса блуждающего нерва приводит к брадикардии (C.C. Hug, 1988), хотя этот эффект может быть устранен введением атропина (W.S. Hillis, R.R. Jamieson, 1984). При введении морфина часто встречаются тошнота и рвота, особенно у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Промедол остается широко применяемым аналгетиком, хотя и он не лишен недостатков. По мнению Г.А. Рябова, В.Н. Семенова, Л.М. Терентьевой (1983), у данного аналгетика нежелательное влияние на кровообращение проявляется наиболее ярко на фоне гиповолемии, кровопотери, которые усугубляют гипотензию и требуют инфузионной поддержки.

Для снижения частоты и выраженности нежелательных явлений многие авторы рекомендуют сочетать опиоиды с введением нейролептиков и седативных препаратов. А.П. Голиков (1992) рекомендует начинать проведение лечебных мероприятий при инфаркте миокарда с нейролептаналгезии (НЛА). И.А. Буртасова, Н.В. Ершова (1985) в своих исследованиях приводят данные о том, что НЛА на догоспитальном этапе бригадами интенсивной терапии применяется у 38,8% больных с острым инфарктом миокарда, линейными врачебными — у 18,2% больных, фельдшерскими бригадами — у 5,6% больных. По данным О.Ю. Кузнецовой (1991), НЛА полностью устраняет болевой синдром у 72% больных.

А.Л. Сыркин (1991) приводит данные о том, что при инфаркте миокарда (в 30% случаев) применяется комбинация опиоидных препаратов с нейролептиками, ненаркотическими аналгетиками, антигистаминными препаратами. По-види-

Фарм

мому
ности
жили
вания
вводя
шова

На

котич
вальг
боли
нетич
метам
проме
приме
фенги
тем д
указы
роме,
препа
точка
СМП
совре
рой б4.2
ПРИ
БУПВ на
в клин
авт., 19
1993; Г
дола, к
мого вл
ния, ки
альной
парат з
коплен
го тре
(Р.Н. Ле
же врем

тому, опасения врачей, связанные прежде всего с безопасностью применения морфиноподобных анальгетиков, послужили причиной того, что у одной трети пациентов для купирования болевого синдрома при ОИМ на догоспитальном этапе вводят ненаркотические анальгетики (И.А. Буртасова, Н.В. Ершова, 1985).

Наиболее распространенный анальгетик из группы ненаркотических препаратов — метамизол (анальгин, дипирон, новальгин). Н.Ю. Семиголовый (1997) предлагает схему обезболивающей терапии при ОИМ, по которой, наряду с патогенетической терапией (нитроглицерином) следует применять метамизол в дозе 2,5 г, а при отсутствии эффекта вводить промедол или фентанил. В большинстве случаев метамизол применяется в комбинации с препаратами других групп (дифенгидрамин, папаверин, дротаверин, бендазол). Вместе с тем другие авторы — А.И. Мартынов, М.Э. Гурарий (1997), указывают на ошибочность применения при болевом синдроме, обусловленном острым инфарктом миокарда, таких препаратов, как анальгин, супрастин, димедрол. Различная точка зрения врачей на тактику обезболивания в условиях СНМП послужила обоснованием к проведению исследования современных анальгетических средств для купирования острой боли в догоспитальном периоде.

4.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАНИИ ТРАМАДОЛОМ, НАЛБУФИНОМ, БУПРЕНОРФИНОМ, МОРФИНОМ И МЕТАМИЗОЛОМ

В настоящее время трамадол нашел широкое применение в клинической и амбулаторной практике (Р.Н. Лебедева и соавт., 1989; Н.А. Осипова и соавт., 1992, А.А. Бунятян и соавт., 1993; Г.А. Новиков, 1994). Важными преимуществами трамадола, как было показано ранее, являются: отсутствие значимого влияния на производительность сердца, функцию дыхания, кислотно-основное состояние, газовый состав артериальной крови и активность нейроэндокринной системы. Препарат эффективен при болях различной интенсивности. Накоплен опыт его успешного применения в случаях мышечного тремора в ближайшем послеоперационном периоде (Р.Н. Лебедева, В.В. Аббакумов, А.В. Бондаренко, 1989). В то же время опыт обезболивания трамадолом пациентов на до-

госпитальном этапе, в условиях скорой и неотложной медицинской помощи практически отсутствует.

В основу данного исследования, в котором принимали участие около 50 врачей из 22 подстанций Москвы, положен анализ лечения острых болей различного происхождения у 5563 больных за период май 1994 — январь 1996 гг. Исследование проведено при непосредственном участии научно-методического отдела центральной подстанции СМП Москвы (А.М. Сидоров).

Цель исследования — на основании изучения эффективности применения трамадола в условиях СМП у пациентов со средним или сильным болевым синдромом различного происхождения определить его место в арсенале обезболивающих средств, применяемых в догоспитальном периоде. Не менее важным аспектом исследования явилось изучение эффективности трамадола в зависимости от таких факторов, как пол, возраст, доза и путь введения, сочетание с другими лекарственными средствами. Регистрация нежелательных явлений, их характера, частоты и выраженности позволила оценить безопасность и переносимость трамадола на догоспитальном этапе оказания СМП. В табл. 24 представлены основные причины развития болевого синдрома, послужившие основанием для вызова скорой помощи и введения обезболивающих средств.

Фармакотерапия острой боли при неотложных состояниях в условиях догоспитальной помощи проведена у 5563 больных. Трамадол применен у 4979 пациентов. Для сравнения выделена группа больных ($n=550$), где обезболивание проводилось метамизолом (анальгин). Для потенцирования обезболивающего действия в некоторых случаях, указанных ниже, дополнительно применяли и другие лекарственные средства, широко используемые врачами СМП (антигистаминные, нейролептики, спазмолитики).

Сопутствующие заболевания имели место у 1793 (36%) больных, наиболее частые из них: сердечно-сосудистые заболевания (68% случаев), заболевания нервной системы и органов чувств (15,7%), желудочно-кишечного тракта (9%), эндокринной системы (8,8%). Постоянная терапия в связи с указанными заболеваниями применялась у 681 (13,7%) больных и включала в 80% случаев сердечно-сосудистые средства, в 8,5% — противодиабетические препараты, в 11,5% — диуретики.

Фарм

Табл
СМП

I групп

II групп

III групп

IV групп

V групп

VI групп

VII групп

Инфекции

Воспалит

в суставах

Гангрена/

Другие (п

Исключен

ВСЕГО

В зави

ны на 7 с

Таблица 24. Неотложные состояния, потребовавшие вызова СМП и введения обезболивающих средств

Болевой синдром		Количество больных
I группа	Ишемическая болезнь сердца:	1403 (25%)
	Стенокардия	760 (14%)
	Нестабильная стенокардия	341 (6%)
	Острый инфаркт миокарда	302 (5%)
II группа	Травма:	1304 (23,4%)
	Переломы	739 (13,2%)
	Ушибы	212 (3,8%)
	Раны (ранения)	159 (2,9%)
	Вывихи, разрывы (растяжение) связок	133 (2,4%)
	Гематомы, гемартрозы	26 (0,5%)
	Ампутация	35 (0,6%)
III группа	Цефалгии:	665 (12%)
	Артериальная гипертензия, в том числе криз	468 (8,4%)
	Мигрень	45 (0,8%)
	Церебральный атеросклероз	29 (0,5%)
	Острые респираторные заболевания	39 (0,6%)
	Другие (посттравматическая , приступ глаукомы, нейроциркуляторная дистония и т.д.)	84 (1,5%)
IV группа	Радиккулиты, невралгии, невриты	562 (10,1%)
V группа	Обострение хронических заболеваний органов брюшной полости, в том числе колики (почечная, печеночная)	496(9%)
VI группа	Новобразования, в том числе с метастазами	498 (9%)
VII группа	Ожоги, отморожения	136 (2,5%)
	Инфекционно-воспалительные заболевания	113 (2%)
	Воспалительные, дегенеративные изменения в суставах	70 (1,3%)
	Гангрена/Тромбозы/Флеботромбозы	29 (0,5%)
	Другие (послеоперационные и т.д.)	125 (2,2%)
	Исключены из исследования (применение без показаний)	162 (3%)
	ВСЕГО	5563 (100%)

В зависимости от характера боли пациенты были разделены на 7 основных групп (рис. 19).

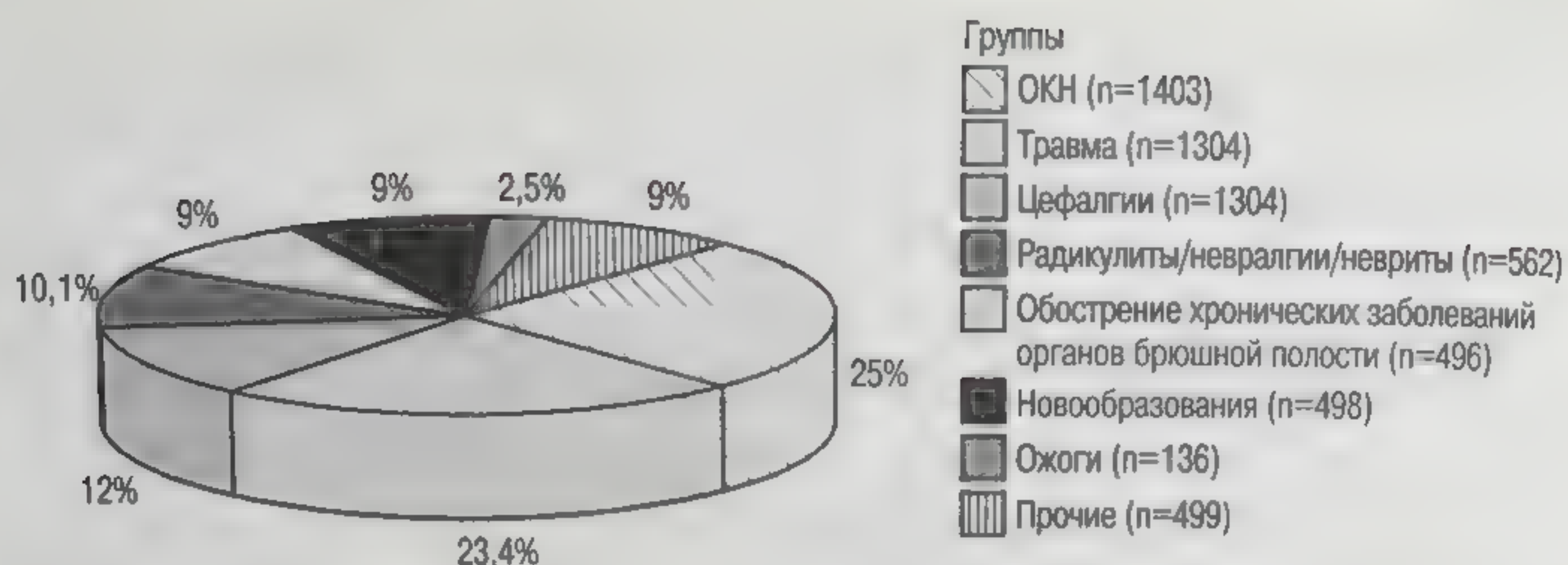


Рис 19. Распределение больных по группам в зависимости от характера боли

Из 4979 пациентов¹, которым проводилось обезболивание трамадолом, женщин было — 2550 (51%), мужчин — 2414 (48,5%). Средний возраст пациентов составил 54 ± 19 года, масса тела в среднем по группе 72 ± 13 кг, средняя разовая доза трамадола 98 ± 37 мг ($1,36 \pm 0,2$ мг/кг).

Путь введения. У 3195 (64,1%) пациентов трамадол применяли внутримышечно, в том числе у 2809 (88%) — 100 мг, в дозах 50, 150 и 200 мг соответственно, у 323 (10%), 17 (0,5%) и 22 (0,7%) пациентов. Внутривенное введение (медленно, в разведении физиологическим раствором) применили у 1775 (35,6%) пациентов, при этом 100 мг — у 1442 (81,2%), а в дозах 50, 150 и 200 мг соответственно у 253 (14,3%), 14 (0,8%) и 49 (2,8%) больных.

Оценка эффективности и переносимости. Совместно с пациентом врач оценивал обезболивающее действие различных доз анагетика (хорошее, удовлетворительное, слабое, без эффекта) и время наступления эффекта при парентеральных способах применения. Регистрировали характер и выраженность нежелательных эффектов (НЭ), время их наступления в зависимости от примененной дозы, пути введения.

Эффективность обезболивания при острой коронарной недостаточности (ОКН). Наиболее частыми причинами вызова врача СНМП являлись острая коронарная недостаточность и травма, соответственно I и II группы. Среди больных I группы (см. табл. 24) приступ стенокардии, не купирующий-

¹ Статистический анализ материала этой главы выполнен совместно с компанией "Grunenthal" (biometrician Dipl.-Math. M. Schwarzbald) с использованием оборудования A HP 9000/845 S и программного обеспечения SAS version 6.07.02. под версией HP-UX 9.04.

Фармак

ся прие
имел ме
мечена
подозре
на ЭКГ,
ем остр
генный

В груп
примене
лекарств
группе е
результ
данной
средств
ность пр
ными по
пии трам
ми сред
тически

Прим
(n=655)
(рис. 20)
У пац
(n=267)

Рис. 20.
трамадол
ные разл
пациенто
вания у
обезболи
стенокар

ся приемом обычных средств (нитроглицерин, нитросорбид) имел место у 54% пациентов. Нестабильная стенокардия отмечена у 24% больных данной группы. Болевой приступ при подозреваемом ОИМ ($n=302$) сопровождался изменениями на ЭКГ, нарушением ритма сердца, а у 18 больных — развитием острой сердечной недостаточности (отек легких, кардиогенный шок).

В группе пациентов, обратившихся по поводу ОКН, трамадол применен в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами у 1227 больных. В среднем по группе его эффективность составила 95%, при этом хорошие результаты отмечены у 65% больных. Следует отметить, что у данной группы пациентов введение других лекарственных средств не оказывало существенного влияния на эффективность проводимой терапии, в том числе препаратами, способными потенцировать анальгезию. При применении монотерапии трамадолом или в сочетании его с другими лекарственными средствами частота адекватного обезболивания была практически одинаковой — соответственно 95 и 93%.

Применение трамадола у пациентов при стенокардии ($n=655$) приводило к развитию хорошего эффекта у 68,5 % (рис. 20) и удовлетворительного — у 29,6 % больных.

У пациентов с нестабильной стенокардией ($n=304$) и ОИМ ($n=267$) частота хороших результатов составила 63 и 59% со-

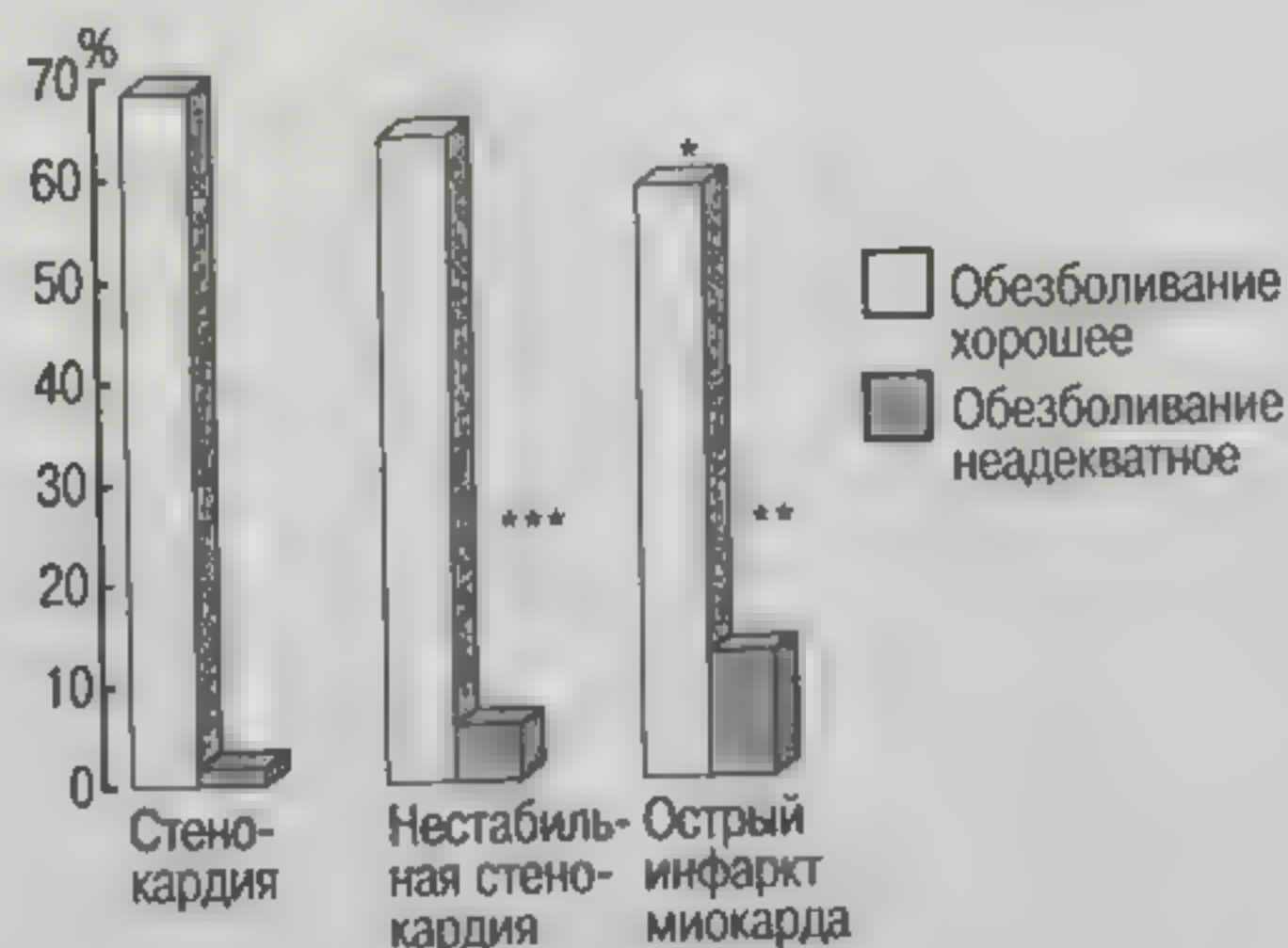


Рис. 20. Частота хорошей и неадекватной оценки обезболивания трамадолом в зависимости от клинической формы ИБС. Достоверные различия ($p < 0,01$) при сравнении частоты: * хорошей оценки у пациентов со стенокардией и ОИМ; ** — неадекватного обезболивания у пациентов со стенокардией и ОИМ; *** — неадекватного обезболивания у пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ, стенокардией

ответственно. Хорошие результаты обезболивания пациентов со стенокардией встречались чаще, чем у пациентов с ОИМ (68,5 и 58,8%, $p < 0,01$, рис. 20). Частота неадекватного обезболивания (слабый эффект или его отсутствие), наоборот, при ОИМ отмечалась в 6 раз чаще, чем у пациентов со стенокардией. Полученные данные близки к результатам G. Rettig, J. Kropp (1980), исследовавших эффективность трамадола у 46 больных с ОИМ и у 10 — с нестабильной стенокардией. Авторами приводятся данные о том, что достаточное обезболивание имеет место у 38 (68%) пациентов после первой внутривенной дозы 50 мг и у 10 (18%) после его повторного введения в той же дозе. У остальных (14%) введение трамадола было неэффективным.

В наших исследованиях у больных с ОИМ трамадол в средней дозе 100 мг оказался недостаточно эффективным у 12,4%. В.В. Руксиным (1996) приводятся результаты внутривенного применения трамадола у пациентов с ОИМ в дозе 100 мг в сочетании с дроперидолом 5 мг и димедролом 10 мг. Представленная им частота хороших и удовлетворительных результатов составляет 46,7 и 20% соответственно.

Основываясь на собственном опыте, мы считаем, что трамадол, как более безопасный анальгетик по сравнению с морфином, бупренорфином и промедолом, целесообразнее использовать у больных пожилого возраста с умеренным болевым синдромом или у пациентов с нарушениями в системе кровообращения (сердечная недостаточность). В остальных случаях следует применять внутривенное введение таких опиоидных анальгетиков, как налбуфин или морфин.

Таким образом применение трамадола в средней дозе 1,4 мг/кг массы тела наиболее эффективно у пациентов со стенокардией, обратившихся к СНМП вследствие сохраняющихся болей после приема коронаролитических лекарственных средств. Купирование болевого синдрома трамадолом у пациентов с ОИМ возможно, хотя эффективность его ниже, чем у больных со стенокардией. Наиболее эффективен трамадол при болях умеренной интенсивности. При обезболивании пациентов пожилого возраста трамадол является более безопасным анальгетиком по сравнению с морфином, промедолом, бупренорфином.

Травма и связанный с ней болевой синдром (II группа) занимает одно из ведущих мест в структуре обращений к СНМП. По данным московской станции СНМП на 1980 г. 26,8% боль-

ным от об-
связи с тр-
СНМП, при
левой син-
травматич-
как указы-
различных
из которых
ности, при
шока. К да
причиной
Таким обр-
проблемы

В нашем
ниях имела
на: перело-
(12 %), уш-
связок или
— у 26(2%)
зано на ри-
крытой тра-
верхних ил-

Трамадо-
и ампутац-
ния — у 14-
ных. В цел-
ния имело
ка зарегис-
631 (56%)

При ана-
трамадол н-
ниями ($p <$



Рис. 21. Ра-
котором тре

ным от общего числа обратившихся была оказана помощь в связи с травмой. В 1996 г. по Москве среди всех вызовов СНМП, при которых имел место различной интенсивности болевой синдром, в 62,2% случаев последний был обусловлен травматическим повреждением (А.М. Сидоров, 1997). В США, как указывают С.Р. Chapman, J.J. Bonica (1983), ежегодно от различных травм страдает более 50 миллионов человек, 1/3 из которых испытывает боль средней или сильной интенсивности, при этом 100 тысяч погибают как правило в результате шока. К данной статистике следует добавить, что основной причиной летальности у лиц моложе 40 лет является травма. Таким образом актуальность и значимость представленной проблемы очевидна.

В нашем исследовании боль при механических повреждениях имела место у 1304 (23,4 %) пациентов и была обусловлена: переломами у 739 (57,5 %), ранами (ранениями) — у 159 (12 %), ушибами — у 212 (16 %), разрывами и растяжениями связок или вывихами у 133 (10 %), гематомами, гемартрозами — у 26(2%), ампутациями — у 35(3 %) пострадавших. Как показано на рис. 21, основную группу составляют пациенты с закрытой травмой мягких тканей и изолированными переломами верхних или нижних конечностей.

Трамадол применен у 1136 пациентов, причем переломы и ампутации имели место у 702 пострадавших, раны, ранения — у 142, закрытая травма мягких тканей — у 292 больных. В целом по группе развитие адекватного обезболивания имело место у 94% больных, в том числе хорошая оценка зарегистрирована у 436 (38%), удовлетворительная — у 631 (56%) пациентов.

При анализе хороших результатов (рис. 22), выявлено, что трамадол наименее эффективен у пациентов с ранами, ранениями ($p < 0,05$) по сравнению с травмами другого характера.

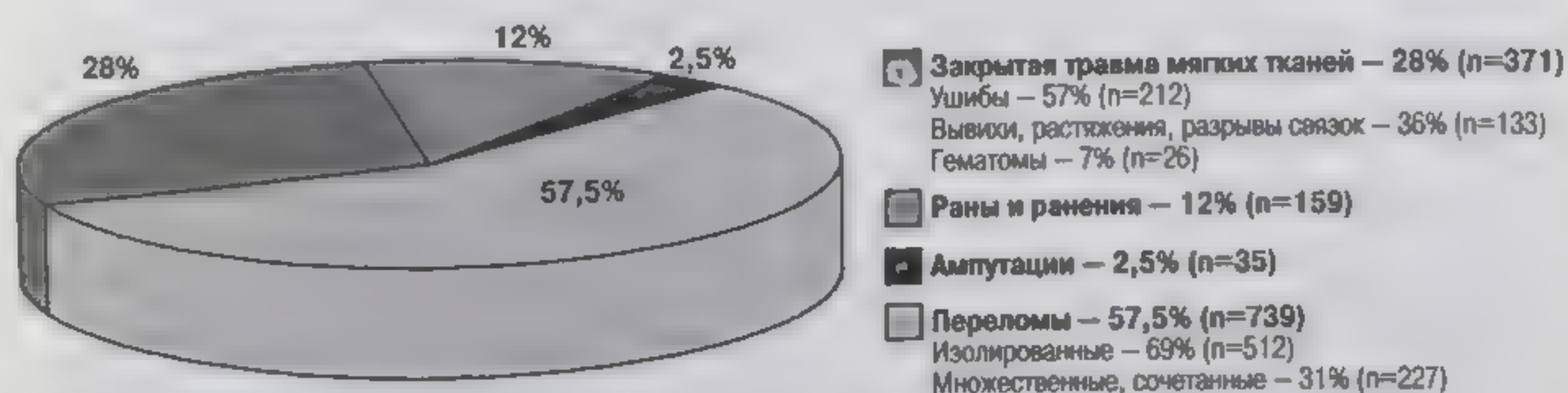


Рис. 21. Распределение пострадавших по виду повреждения, при котором требовалась обезболивающая терапия

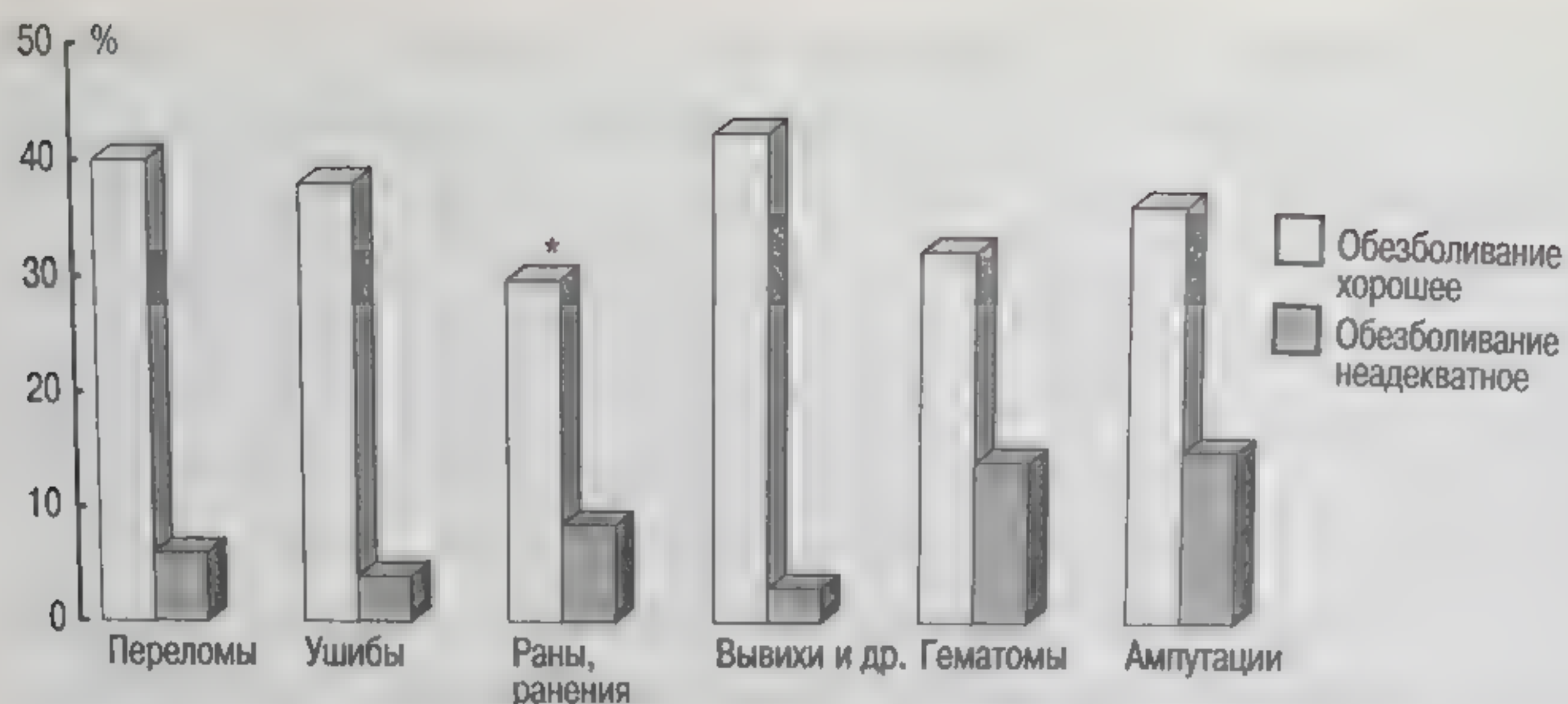


Рис. 22. Частота хорошего и неадекватного результатов обезболивания трамадолом в зависимости от характера травмы. * Достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении частоты хороших эффектов у пациентов с переломами и ранами, ранениями

При остальных повреждениях (переломы, ушибы, разрывы и растяжение связок, вывихи) эффективность трамадола была одинаковой.

Полученные результаты близки к данным, опубликованным F. Berghold et al. (1991), исследовавших эффективность 100 мг трамадола у 147 спортсменов, получивших травму в зимних видах спорта. На 10 и 20 мин после внутривенной инъекции соответственно 87 и 94% пациентов оценили обезболивание как "удовлетворительное".

При оценке действия трамадола в зависимости от локализации перелома (рис. 23) выявлено, что наиболее часто трамадол оказывался неэффективным у пациентов с политравмой ($p < 0,05$) и с переломом костей черепа ($p = 0,07$). У пациентов с другим характером повреждений монотерапия трамадолом была более эффективна — частота хороших результатов выявлена у 30–41% больных. Сочетанная терапия трамадола с другими лекарственными средствами (нейролептические, седативные и др.) позволила повысить частоту хороших результатов обезболивания (рис. 24), особенно у больных с переломами костей.

При вывихах, растяжениях или разрывах связок частота хороших результатов была практически одинакова (41 и 44%). Повышение эффективности обезболивания трамадолом у больных с политравмой можно также обеспечить путем сочетанного применения анальгетика и лекарственных средств, потенцирующих анальгезию (см. рис. 24). Таким образом при-

Рис.
трама
* Дос
сравн
пацие
них ко

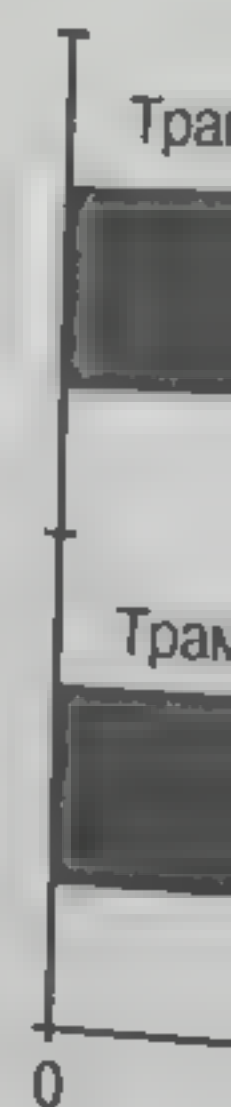


Рис. 2
сочета
период
рию сн
менен
тельно
в 94%
"удовл
Нам
метам
от хара
терапии



Рис. 23. Частота неудовлетворительной оценки обезболивания трамадолом в зависимости от характера механической травмы. * Достоверные различия ($p < 0,05$, по критерию χ^2 -квадрат) при сравнении частоты неудовлетворительной оценки обезболивания пациентов с политравмой и с изолированными переломами верхних конечностей

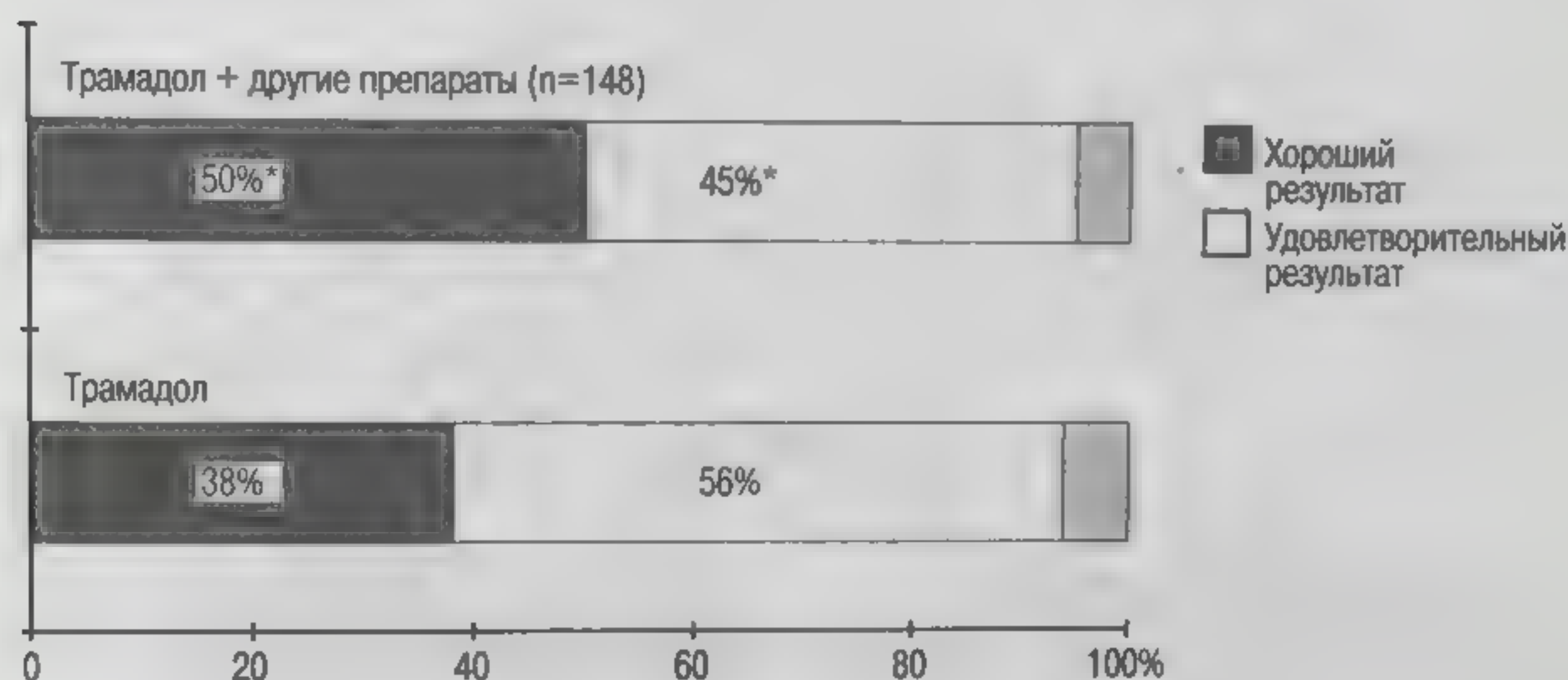


Рис. 24. Результаты обезболивания пациентов в зависимости от сочетания трамадола с другими лекарственными средствами (дроперидол, диазепам). * Достоверное различие ($p < 0,006$, по критерию χ^2 -квадрат)

менение трамадола у пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата обеспечивает адекватное обезболивание в 94% случаев, в том числе с оценкой "хорошо" — у 38%, "удовлетворительно" — у 56% больных.

Нами проведена сравнительная оценка эффективности метамизола (анальгин) и трамадола у больных в зависимости от характера болевого синдрома. Важно заметить, что монотерапия метамизолом практически не применяется врачами

СНМП в силу его невысокой обезболивающей эффективности. Для повышения эффективности в 78% случаев введение метамизола сочеталось с антигистаминными (димедрол) и (или) нейролептическими, седативными лекарственными средствами. При болевом синдроме, обусловленном травматическими повреждениями, метамизол использован у 154 пациентов, из которых у 88% достигнуто адекватное обезболивание (рис. 25). В то же время частота хороших эффектов отмечена в 28,5% случаев. При применении трамадола в качестве единственного анальгетика частота хорошей оценки была выше ($p < 0,001$) и составила 38%. Потенцирование обезболивающего действия трамадола другими лекарственными средствами приводило к повышению на 12% частоты хороших результатов ($p < 0,0001$) по сравнению с группой больных, которых обезболивали метамизолом.

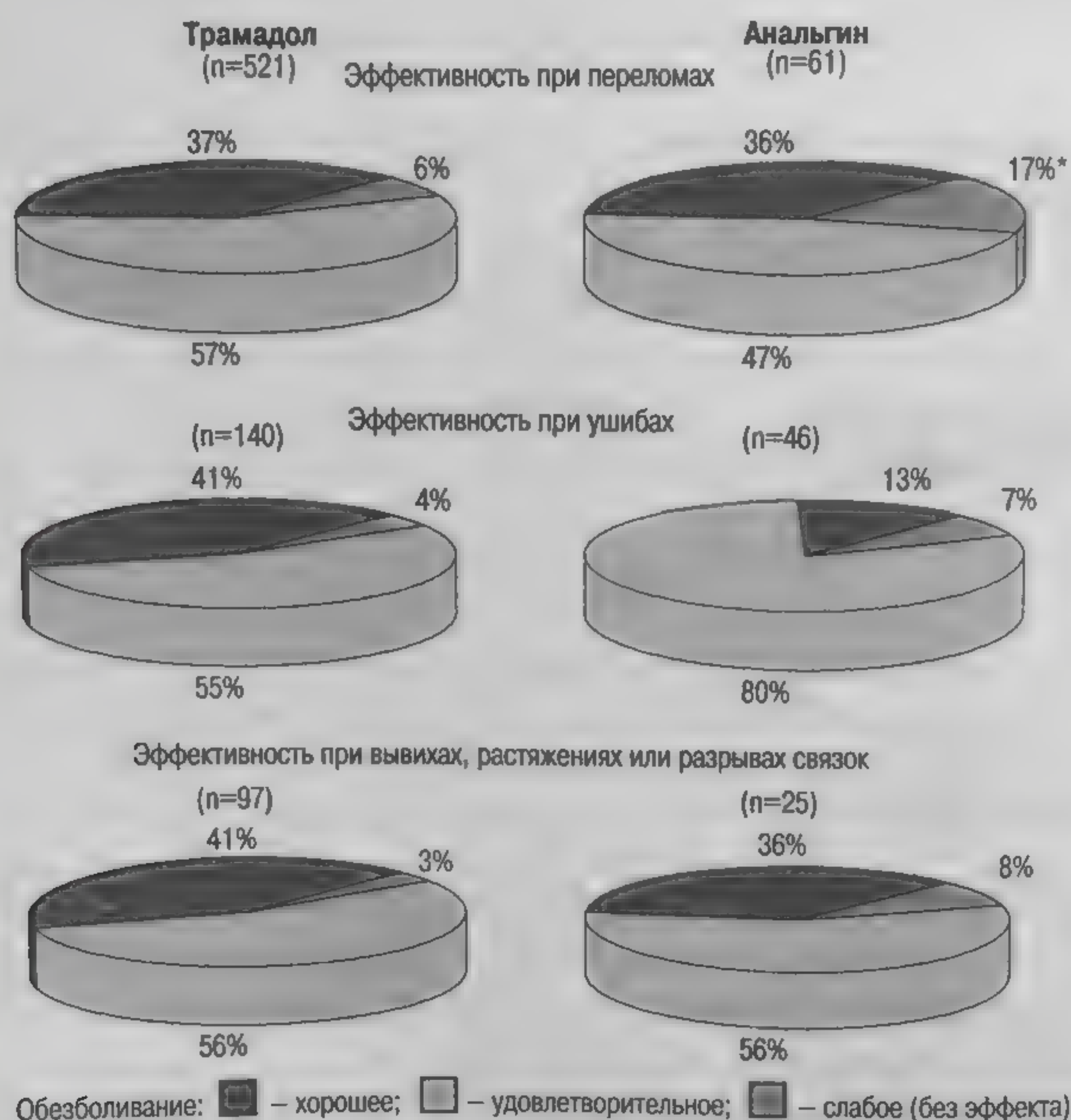


Рис 25. Сравнительная оценка эффективности трамадола и метамизола в зависимости от характера травматического повреждения
*Различия достоверны $p < 0,05$ при сравнении между группами

У пациентов с повреждениями опорно-двигательного аппарата эффективность обезболивания анальгином в сочетании с другими лекарственными средствами (нейролептики, антигистаминные и др.) ниже, чем у больных, которым применяли монотерапию трамадолом. Помимо преимуществ в эффективности обезболивания, не менее важным сегодня становится экономический аспект обезболивания, поскольку стоимость инъекции метамизол + димедрол + дроперидол (один из наиболее часто используемых в СНМП "коктейлей") выше стоимости 100 мг трамадола.

Эффективность трамадола у больных с цефалгиями (III группа). По данным S. Diamond (1994), головная боль является одной из частых причин обращения пациента к врачу. Так, ежегодно 40-50 миллионам американцев проводится лечение по поводу острых или хронических головных болей. А.М. Вейном, А.М. Авруцким (1997) приводятся данные, согласно которым не менее 86-90% населения периодически испытывают головные боли, но часть из них не обращается к врачам. Как представлено в табл. 24, головная боль, обусловленная повышенным АД, мигренью, церебральным атеросклерозом, интоксикацией и другими причинами, занимает третье место по частоте вызовов врачей СНМП. Значительно реже зарегистрированы вызовы врачей СНМП к пациентам с головной болью во время приступа глаукомы или к больным, в анамнезе которых имели место субарахноидальное кровоизлияние, черепно-мозговая травма.

В своих исследованиях мы не ставили целью выявление эффективности трамадола в зависимости от патогенетического механизма возникновения цефалгии, хотя ведущей причиной, по нашим наблюдениям, была головная боль, обусловленная сосудистой патологией. Изучение результатов применения трамадола у 587 пациентов с головной болью (монотерапия — у 61, в комбинации с другими лекарственными средствами — у 526) показало, что оценка "хорошо" имела место в среднем у 34% пациентов. Удовлетворительная эффективность анальгетика отмечена у 46-58% больных в зависимости от введения дополнительных препаратов.

Следует отметить, что сочетанное применение трамадола с другими лекарственными средствами, при состояниях, сопровождающихся повышенным АД, увеличивало частоту хороших и удовлетворительных результатов (см. далее в табл. 28). При сравнении частоты достижения хороших резуль-

татов обезболивания трамадолом и метамизолом в комбинации с другими лекарственными средствами, выявлено, что эффективность последнего достоверно выше — 33 и 57% соответственно ($p < 0,05$). В то же время, несмотря на различие в хороших результатах, в целом при применении трамадола или метамизола частота адекватного обезболивания была сопоставимой (91 и 97% соответственно).

Мы не встретили публикаций по изучению эффективности трамадола отдельно у больных с цефалгиями. На наш взгляд, несмотря на высокую эффективность трамадола, в целом по группе (преимущественно за счет оценки "удовлетворительно") частота хороших результатов составляет всего 34%. В этой связи трамадол не должен рассматриваться в качестве препарата выбора для купирования головной боли. Вероятно, оптимальным в лечении цефалгий будет патогенетический подход.

Наряду с применением различных неопиоидных анальгетиков, в том числе из группы НПВП, в комплексной терапии головной боли назначают миорелаксирующие средства (сирдалуд), психотропные препараты, а в некоторых случаях — блокаторы кальциевых каналов (А.М. Вейн, А.М. Авруцкий, 1997). Применение опиоидных лекарственных средств (кодеин в малых дозировках, трамадол) при цефалгиях возможно, но анальгетиками выбора здесь, по-видимому, являются представители группы НПВП с центральным или периферическим механизмами действия. При острых выраженных болях, не купирующихся таблетированными формами анальгетиков, могут внутривенно применяться такие препараты НПВП, как кеторолак, кетопрофен.

Эффективность трамадола при невралгиях (боль в спине и конечностях: цервикалгии, торакалгии, люмбалгии, люмбоишиалгии, ишиалгии) изучена у 562 больных (10% общего числа вызовов, IV группа, табл. 24). Оценка эффективности трамадола показала, что из 453 (89%) больных с адекватным обезболиванием хороший результат достигнут всего у 147 (29%). По-видимому, у данной группы пациентов, особенно с выраженным болевым синдромом, трамадол едва ли следует применять в качестве единственного обезболивающего средства. На слабую эффективность опиоидов при невралгиях указывают много авторов. Близкой к трамадолу оказалась эффективность метамизола: 26% пациентов указали на хороший результат, 62% — отмечали удовлетворительный эффект, 13% — отсутствие или недостаточ-

ное дей
форм Н
лофена
тамизол

Боле
нием х
сти, в т
имел ме
но отме
частоту
пии тра
лее низ
во всех
гими ле
боливан
обезбол

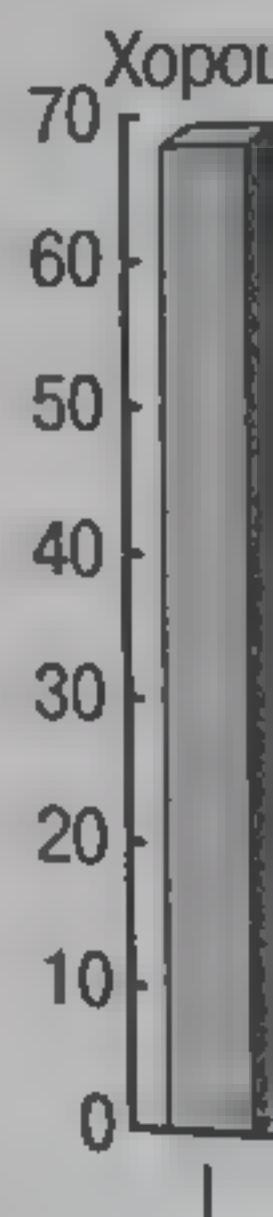


Рис. 26
больных
Примеча
невралг
брюшно
достовер
II и IV гру

При р
ентов с
колик
ниваем

ное действие. На наш взгляд, введение парентеральных форм НПВП (кеторолака, кетопрофена, лорноксикама, диклофенака), которые по анальгетической активности выше метамизола — патогенетически более обоснованно.

Болевой синдром (V группа), обусловленный обострением хронических заболеваний органов брюшной полости, в том числе колики (почечная, печеночная, см. табл. 24) имел место у 496 (9%) от общего количества пациентов. Важно отметить, что в данной группе, несмотря на значительную частоту адекватного обезболивания — 90%, при монотерапии трамadolом достижение хорошего эффекта было наиболее низким у 11% больных (рис. 26) по сравнению с таковым во всех остальных группах. При сочетании трамалола с другими лекарственными средствами, потенцирующими обезболивание (спазмолитики), частота хороших результатов обезболивания возрастает почти в 3 раза ($p < 0,001$).

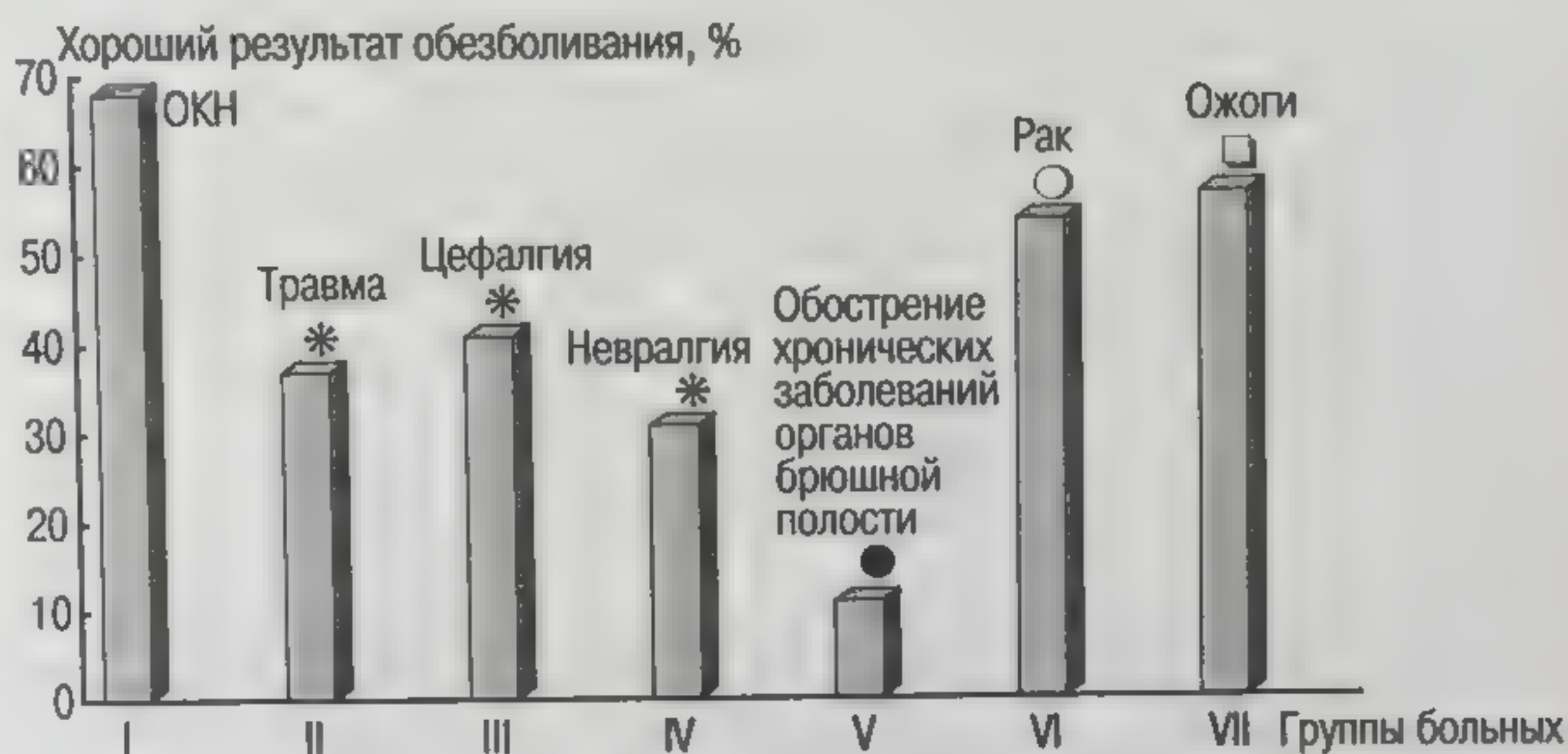


Рис. 26. Частота достижения хорошего эффекта обезболивания у больных при введении трамалола в зависимости от характера боли. Примечание: ОКН ($n=1403$); травма ($n=1304$); цефалгия ($n=665$); невралгия ($n=562$); обострение хронических заболеваний органов брюшной полости ($n=496$); рак ($n=498$); ожоги ($n=136$). Различия достоверны ($p < 0,05-0,001$) по сравнению: * — с I группой; (O — с I, II и IV группами; (● — со всеми группами; □ — со II и IV группами

При рассмотрении эффективности трамалола у 148 пациентов с болями, обусловленными печеночной или почечной коликой адекватное обезболивание составляет 92%, а оцениваемое как "хорошо" — 57%.

Таким образом трамадол наиболее эффективен у пациентов с болями, обусловленными преимущественно спазмом гладкомышечной мускулатуры, чем воспалительными процессами (например обострением хронического холецистита, панкреатита и др.). Сочетание трамадола с другими препаратами (нейролептики, спазмолитические) значительно увеличивает частоту хороших результатов.

При использовании метамизола в случаях болевого синдрома, обусловленного обострением хронических заболеваний органов брюшной полости, хороший и удовлетворительный результаты имеют место соответственно у 5 и 66% пациентов. Следовательно, в таких случаях предпочтение в выборе между метамизолом и трамадолом необходимо отдавать последнему, особенно в сочетании его с спазмолитическими средствами или неопиоидными комбинированными анальгетиками (баралгин, спазган).

Обезболивание инкурабельных пациентов с онкологическими заболеваниями различной локализации (VI группа) имело место у 9% больных от общего числа вызовов врачей по СМП. Болевой синдром у них едва ли можно рассматривать как острый. Тем не менее, по данным Г.А. Новикова (1994) службой СМП по Москве врачебными и фельдшерскими бригадами ежегодно осуществляется от 47 до 69 тысяч вызовов на дом к инкурабельным онкологическим больным с хронической болью для инъекции анальгетиков.

В целом полученные результаты эффективности трамадола у этой группы больных соответствуют данным, которые приводят N.A. Osipova et al. (1990); Г.А. Новиков (1994). Разовая инъекция трамадола (монотерапия) и его в сочетании с лекарственными средствами, (седативные, нейролептики, спазмолитики и др.) приводят к развитию адекватного обезболивания соответственно у 87 и у 93% пациентов. При этом частота хороших результатов имеет место у 56% больных. Достижение метамизолом хорошего эффекта в данной группе больных отмечено в 47% и было ниже, чем при обезболивании трамадолом ($p < 0,05$). Очевидно, что у раковых инкурабельных больных опиоидные анальгетики следует рассматривать как основную группу. Применение метамизола (в том числе в комбинации с лекарственными средствами, потенцирующими анальгезию) значительно менее эффективно.

Обезболивание ожоговых пациентов (VII группа). Ожоговая травма составляет серьезную проблему, поскольку "...определяется, с одной стороны, ростом частоты случаев на производстве и быту, в условиях катастроф мирного времени, региональных военных конфликтов, а с другой — высокой летальностью" (Л.И.Герасимова, 1995). По данным Л.И.Герасимовой (1995), только в московский ожоговый центр института им. Н.В. Склифосовского ежегодно госпитализируется около 1000 обожженных и свыше 2000 обслуживаются амбулаторно.

Ведущее место в схеме медикаментозной терапии больных с ожоговым шоком, а также в период ожоговой токсемии занимает обезболивающая терапия и прежде всего — опиоидными анальгетиками. При болях средней и сильной интенсивности трамадол оказался эффективным у 90% пациентов. Частота хороших результатов отмечена по нашим данным, у 57% больных, которым трамадол использовали в виде монотерапии. На наш взгляд, трамадол следует применять у пациентов с ожогами при умеренных болях как в остром периоде, так и в отдаленные сроки. Важными преимуществами в этих случаях являются: возможность длительного применения, низкий наркогенный потенциал, наличие различных лекарственных форм, хорошая переносимость, высокая безопасность, в том числе для пациентов с низкими кардиореспираторными резервами и в пожилом возрасте.

Применение метамизола в сочетании с другими потенцирующими анальгезию лекарственными средствами у больных с ожогами приводило к адекватному обезболиванию у 94% больных, хотя оценка "хорошо" имела место у 44% больных против 57% при использовании трамадола.

Таким образом оценка обезболивающего действия трамадола при оказании медицинской помощи в догоспитальном периоде, как в целом по группе, так и в зависимости от характера боли, демонстрирует его хорошую эффективность. Адекватное обезболивание (оценка "удовлетворительно и "хорошо") зарегистрировано у 81-96,7% пациентов. У пациентов с болью, обусловленной ОКН, раковым процессом, ожогами, применение трамадола обеспечивает наибольшую частоту достижения хороших результатов — 68, 54 и 57% соответственно. Менее эффективным оказался трамадол, применяемый в качестве монотерапии у пациентов с неврал-

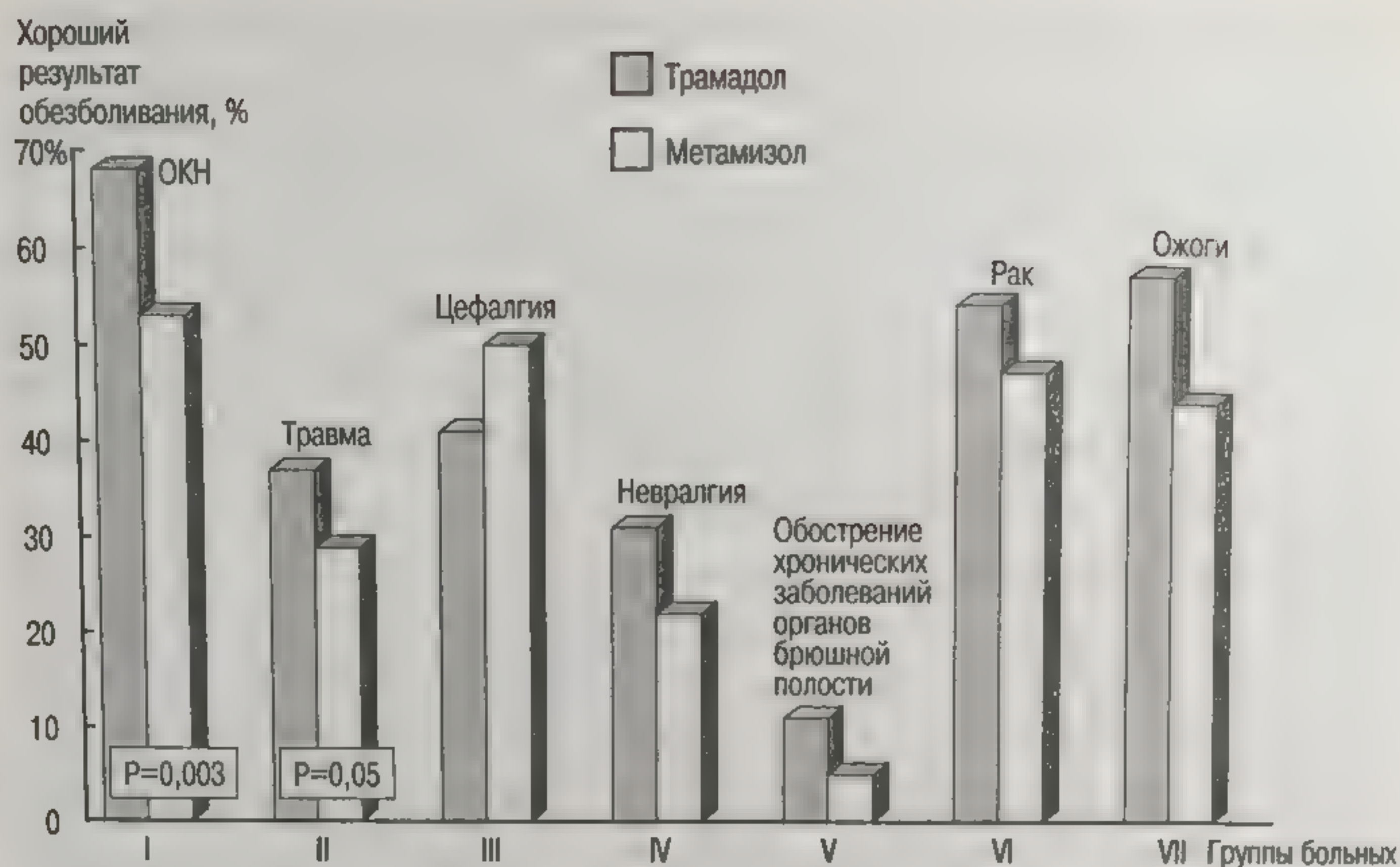


Рис 27. Сравнение частоты достижения хорошего эффекта обезболивания по группам в зависимости от применяемого анальгетика
Примечание: ОКН ($n=1403$); травма ($n=1304$); цефалгия ($n=665$); невралгия ($n=562$); обострение хронических заболеваний органов брюшной полости ($n=496$); рак ($n=498$); ожоги ($n=136$). Различия достоверны ($p<0,05$) между группами

гиями, а также при обострении хронических заболеваний органов брюшной полости (рис.27). У пациентов с ОКН, травмой, цефалгией, ожогами, с раковым заболеванием применение трамадола целесообразно при умеренной интенсивности болевого синдрома и, по-видимому, в сочетании с другими лекарственными средствами, потенцирующими обезболивающий эффект.

Таким образом патофизиологический механизм формирования боли в определенной степени обуславливает эффективность анальгетика, и в частности, трамадола. В то же время не менее важными аспектами, играющими важную роль в эффективности лечения боли являются доза, путь введения, вспомогательная терапия другими лекарственными средствами.

Доза — обезболивающее действие. Как показано в табл. 25, разовая доза трамадола варьировала между 50 и 200 мг, при этом наиболее часто врачами применялась доза 100 мг как для внутримышечного (88%), так и для внутривенного введения (81%).

Таблица 25. Распределение больных в зависимости от дозы, пути введения трамадола

Доза трамадола, мг	Количество больных, n=4970
Внутримышечно:	
50	323 (10,3%)
100	2809 (88%)
150	17 (0,5%)
200	22 (0,6%)
Другие дозы	24 (0,6%)
Всего	3195 (64%)
Внутривенно:	
50	253 (14,2%)
100	1442 (81%)
150	14 (1%)
200	49 (2,8%)
Другие дозы	17 (1%)
Всего	1775 (36%)

Изучение соотношения доза/эффект показало, что трамадол в дозе 50 мг достаточно часто (80% случаев) приводит к развитию хорошего результата обезболивания, особенно при внутривенном пути введения. Трамадол — 100 мг внутривенно приводил к развитию адекватного обезболивания у 93% больных, при этом хороший эффект зарегистрирован у 60% (рис. 28).

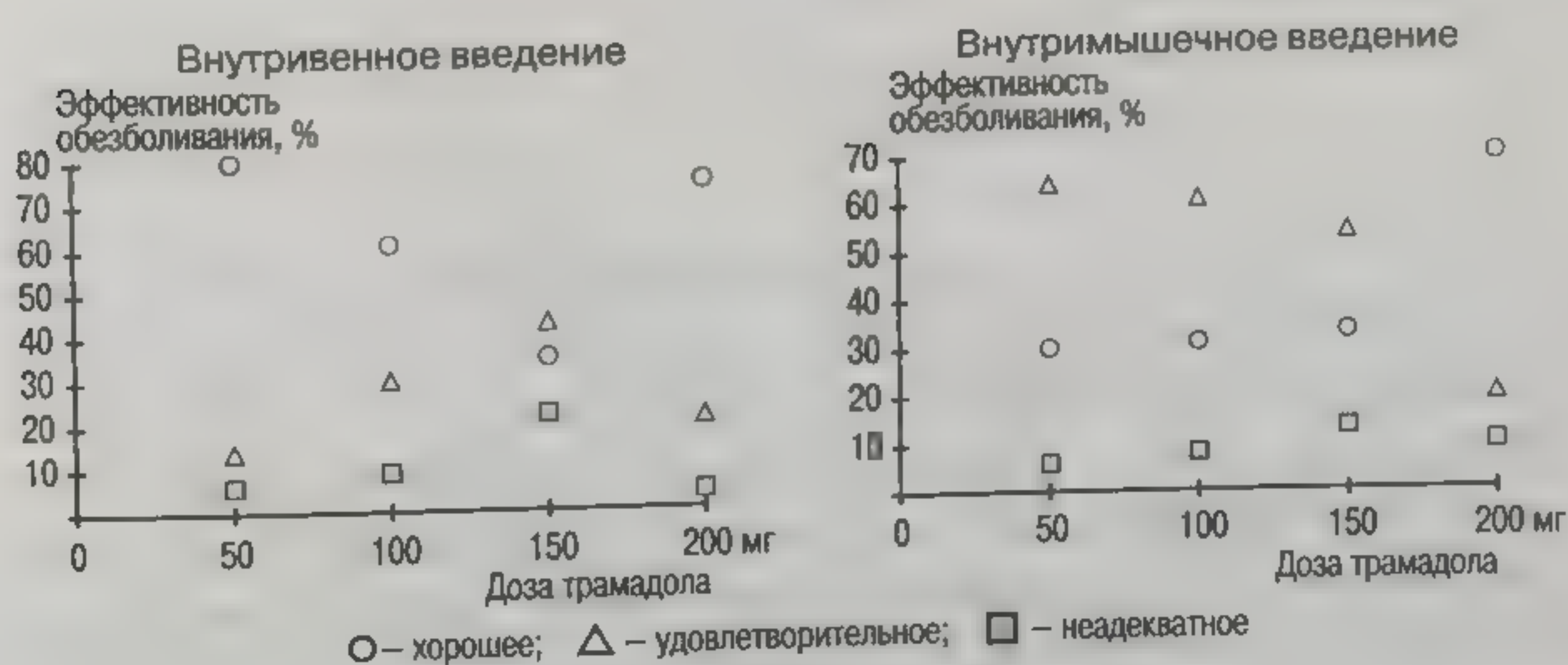


Рис. 28. Частота хорошего, удовлетворительного и неадекватного обезболивания в зависимости от разовой дозы и пути введения анальгетика

Наиболее эффективная доза как для внутримышечного, так и для внутривенного пути введения — 200 мг ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Эта доза трамадола была обусловлена, по-видимому, введением повторной инъекции, что и обеспечило адекватное обезболивание.

Таким образом мы считаем, что начинать введение трамадола следует с дозы 50-100 мг (в зависимости от характера боли, массы тела, возраста, пола, вспомогательной терапии) с последующим, при необходимости, дробным наращиванием дозы по 25-50 мг через каждые 10-20 мин максимально до 200 мг. Именно при таком дробном введении можно индивидуально для больного подобрать эффективную дозу и избежать развития нежелательных явлений.

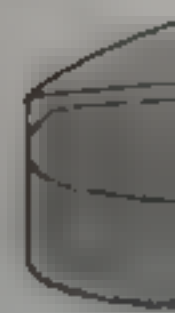
Возраст — обезболивающее действие. Трамадол, применяемый преимущественно однократно в дозе 1,36 мг/кг, был одинаково эффективен во всех возрастных группах: частота хороших результатов и неадекватного обезболивания у больных различных возрастных групп достоверно не различалась и варьировала от 92 до 97% (табл. 26).

Таблица 26. Обезболивающее действие трамадола в зависимости от возраста больных

Возраст, лет	Эффект			
	хороший	удовлетворительный	слабый (без эффекта)	Σ (%)
≤ 12	15 (50%)	14 (47%)	1 (3%)	30 (100%)
13-65	694 (41%)	883 (52%)	103 (7%)	1680 (100%)
66-75	316 (42%)	378 (51%)	51 (7%)	745 (100%)
>75	119 (42%)	144 (50%)	23 (8%)	286 (100%)

Таким образом трамадол в качестве одноразовой инъекции с одинаковой эффективностью может применяться у пациентов различных возрастных групп.

Путь введения — обезболивающее действие. При изучении эффективности трамадола в зависимости от пути введения (в целом по группе, в подгруппах — с внутримышечным и внутривенным введением) выявлено, что при внутривенном способе введения частота достижения хорошего обезболивания составила 68,5% и была в 2 раза выше ($p < 0,0001$), чем при внутримышечном (рис. 29).



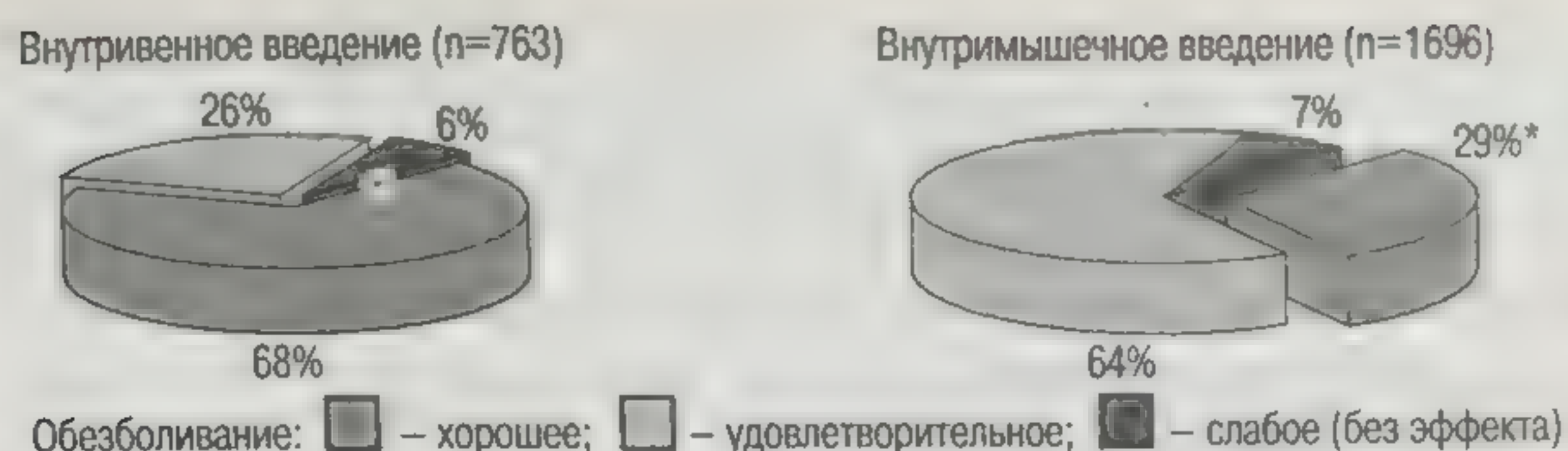


Рис. 29. Эффективность трамадола в зависимости от способа его применения. * Достоверные различия ($p < 0,0001$) по частоте развития “хорошего” эффекта при внутривенном и внутримышечном введении трамадола

Такое существенное различие в частоте развития хорошего эффекта, на наш взгляд, обусловлено быстрым нарастанием концентрации анальгетика в плазме крови и соответственно более быстрым наступлением эффекта (при внутривенном введении — 10 и при внутримышечном — 25 мин). В целом по группе у подавляющего числа пациентов (98,8%) обезболивающий эффект наступал через 5 — 30 мин. Внутривенное введение трамадола уже на 10 минуте приводило к развитию адекватного обезболивания у 631 (82,7%), а к 15 минуте — у 91% пациентов. При внутримышечном применении к 10 мин снижение боли зарегистрировано лишь у 246 (14,5%, $p < 0,001$), а к 25–30 мин — у 98% больных.

На догоспитальном этапе при оказании экстренной медицинской помощи такой фармакокинетический показатель, как начало действия анальгетика, должен рассматриваться в качестве критерия выбора при комплектации обезболивающими лекарствами бригад СМП. Данный показатель может влиять на время транспортировки пациента, общий интервал времени, в течение которого пациент находится без лечения. Последний фактор особенно важен в снижении тяжести осложнений, летальности, обусловленной, например, травматическим или кардиогенным шоком (М.А. Роговой, 1974). Чрезмерная афферентная импульсация, значительные нарушения гомеостаза, тяжелые психические переживания требуют проведения обезболивания уже на самых первых этапах лечения больных и пострадавших. Поэтому раннее обезболивание может реально способствовать предотвращению шока или более благоприятному его течению (В.А. Михайлович, 1990). Наши результаты показывают, что сокращение данного периода времени позво-

ляет повысить эффективность проводимой терапии, в частности, частоту достижения хорошего обезболивания.

Применение трамадола в сочетании с другими лекарственными средствами. Существенная особенность любого фармакологического средства — возможность его сочетания с другими лекарственными средствами (не обязательно для потенцирования эффекта, но и для профилактики нежелательных явлений или лечения сопутствующих заболеваний).

В качестве монотерапии трамадол применен у 2470 (49%) больных (I группа). Пациенты, у которых использовали трамадол в сочетании с другими лекарственными средствами (в том числе потенцирующими обезболивающее действие) составили II группу $n=2509$ (51%). Как видно из табл. 27, больные сравниваемых групп различались по возрасту: во II группе пациентов пожилого и старческого возраста было больше по сравнению с группой пациентов, которых обезболивали только трамадолом. Ранее было представлено, что во всех возрастных группах эффективность трамадола была практически одинаковой. При этом в среднем по группам масса тела больных не различалась. Во II группе было меньше пациентов мужского пола по сравнению с I группой пациентов, которым проводили обезболивание только трамадолом (табл. 27). У пациентов II группы более часто имели место сопутствующие заболевания и внутривенный путь введения анагетика (см. табл. 27), чем у пациентов I группы.

Большее количество сопутствующих заболеваний и ими обусловленная терапия отмечались почти в 3 раза чаще у пациентов II группы. При внутримышечном введении дозы трамадола, применяемые в сравниваемых группах, достоверно не различались. При внутривенном введении пациентам I группы (монотерапия трамадолом) чаще применяли дозу 50 мг (26%), чем пациентам II группы (4%). В то же время 100 мг трамадола вводили чаще больным II группы (93%), чем I группы (67%). Вместе с тем указанные различия между группами больных (тяжесть состояния, путь введения и доза анагетика) не влияют на эффективность проводимой обезболивающей терапии (рис. 30).

Незначительное различие по частоте хороших результатов обезболивания в обеих группах объясняется несколькими факторами. Во-первых, во II группу (трамадол+другие лекарственные средства) вошли пациенты, у которых обезболивание трамадолом было неэффективным и им вводили допол-

Таблица 27. Характеристика больных в группах

Показатель больных	Число больных по группам	
	Монотерапия трамаadolом, I группа (n=2470)	Трамаadol + другие лекарственные средства, II группа (n=2509)
Возраст, лет		
≤12	30 (1,2%)	24 (1%)
13-65	1685 (68,2%)	1148 (47%)***
65 >	746 (30,2%)	935 (38%)**
75 >	286 (11,6%)	356 (14%)*
Средний возраст	51,8±19,78	57,2±18,27
Мужчины	1302 (52,7%)	1112 (44%)*
Женщины	1159 (46,9%)	1391 (56%)*
Масса тела, кг:		
≤40	34 (1,4%)	27 (1%)
40-100	2376 (96,1%)	2444 (97,4%)
>100	30 (1,2%)	21 (1,6%)
Средняя масса	72,3±13,7	74±13
Сопутствующие:		
заболевания	687 (27,8%)	1106 (43,6%)*
лечение	183 (7,4%)	498 (20,2%)*
Доза трамааdола, мг, внутримышечно:		
50	228 (13,4%)	95 (6,3%)
100	1436 (84,5%)	1373 (92%)
150	9 (0,5%)	8 (0,5%)
200	13 (0,8%)	9 (0,6%)
Другие дозы	14 (0,8%)	10 (0,6%)
Всего	1700 (69%)	1495 (60%)*
Доза трамааdола, мг, внутривенно:		
50	200 (26,2%)	53 (4,2%)***
100	515 (67,4%)	927 (93%)***
150	4 (0,5%)	10 (1%)
200	30 (3,9%)	19 (1,8%)
Другие дозы	15 (2%)	2%
Всего	764 (31%)	1011 (40%)**

Примечание. Различия достоверны между соответствующими показателями в группах: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (по критерию χ^2 -квадрат). В скобках указан % к общему числу пациентов в каждой группе.

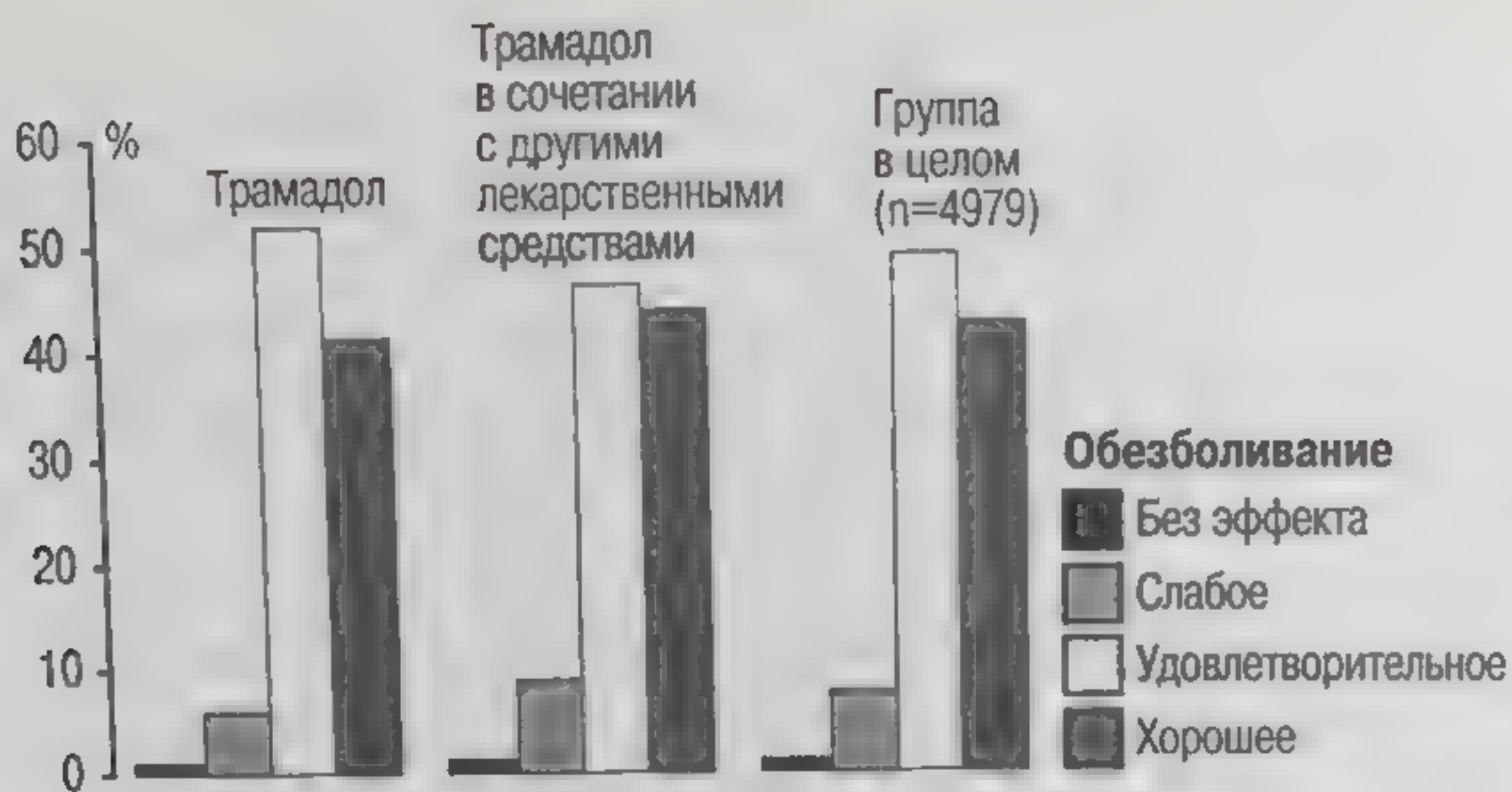


Рис. 30. Сравнительная оценка обезболивающего эффекта трамадола в виде монотерапии, в сочетании с другими лекарственными средствами, а также в целом по группе

нительные лекарственные препараты, потенцирующие анальгезию, например опиоиды (промедол, фентанил и т.д.). В целом, среди 4979 больных, которых обезболивали трамадолом, необходимость введения опиоидных и неопиоидных (НПВП и др.) анальгетиков возникла у 117 (2,3%) и 246 (5%) пациентов соответственно, что суммарно составляет 7,3%, и следовательно, подтверждает высокую эффективность трамадола. Во-вторых, частота сопутствующих заболеваний, пожилой и старческий возраст, необходимость внутривенного пути введения лекарственных препаратов — дополнительные факторы, характеризующие тяжесть пациентов, чаще встречались у пациентов II группы (трамадол+другие лекарственные средства), чем в I группе (монотерапия трамадолом, см. табл. 27).

Сочетанное применение трамадола с другими препаратами, потенцирующими обезболивание, повышало частоту хороших результатов у пациентов с болевым синдромом, обусловленным обострением хронических заболеваний органов брюшной полости. При этом частота нежелательных эффектов не возрастала. Нельзя забывать, что одновременно больным проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, направленная на устранение боли: при ОКН — нитроглицерин 1–2 таблетки, при головной боли и повышенном системном АД — спазмолитики и т.д. Именно это послужило причиной изучения и проведения сравнительной оценки эффективности трамадола в зависимости от его сочетанного применения с конкретными лекарственными средствами. На

наш взгляд, тр
бинаций трам
"популярных"
Антигистамин
1215 (42%), с
транквилизато
— у 802 (28%)

Соче

Трамадол +

Сочетанно
ным средств
вводили с дв
Наиболее
больных II гр
10 мг и (или)
Из табл. 2
трамадола и
менение тра
медрол 10 м
стоту хороши
вала наблю
средства, по
мадола, нео
го заболевания
пациента, с
оценка част
комбиниров
ственными с
ских состоян

наш взгляд, требуют изучения вопросы эффективности комбинаций трамадола с препаратами других групп, наиболее "популярных" у врачей СНМП.

Антигистаминные лекарственные средства применялись у 1215 (42%), спазмолитические препараты — у 1047 (36%), транквилизаторы, нейролептические, седативные средства — у 802 (28%) больных:

Сочетанное применение трамадола с другими лекарственными средствами

Вспомогательные средства		Количество больных и % к общему числу пациентов, у которых трамадол применяли в сочетании с другими лекарственными средствами
Трамадол +	Антигистаминные	1215(42%)
	Спазмолитики	1047 (36%)
	Седативные, транквилизаторы, нейролептики	802 (28%)
	Кардиотропные (нитроглицерин)	346 (16%)
	Клофелин	141 (6,5%)

Сочетанное применение трамадола с одним лекарственным средством имело место у 51% больных, у 38% трамадол вводили с двумя, у 11% — с тремя препаратами.

Наиболее "популярной" схемой обезболивающей терапии больных II группы являлась: трамадол 50–100 мг + димедрол 10 мг и (или) но-шпа и (или) дроперидол 2,5 мг.

Из табл. 28 следует, что наиболее эффективно сочетание трамадола и 2,5–5 мг дроперидола. Комбинированное применение трамадола с антигистаминными препаратами (димедрол 10 мг), транквилизаторами (реланиум 5–10 мг) на частоту хороших результатов в течение 5–30-минутного интервала наблюдения не влияло. При выборе лекарственного средства, потенцирующего обезболивающее действие трамадола, необходимо учитывать причину и характер основного заболевания, интенсивность болевого синдрома, возраст пациента, способ применения препарата. Сравнительная оценка частоты хорошего результата обезболивания при комбинированном применении трамадола с другими лекарственными средствами у больных при различных патологических состояниях представлена на рис.31.

Таблица 28. Сравнительная оценка результатов обезболивания в зависимости от лекарственных средств, применяемых в сочетании с трамадолом

Лекарственный препарат	Эффект			
	без эффекта или слабый	удовлетворительный	хороший	Всего больных
Трамадол	156 (6,4%)	1280 (52%)	1028 (41,6%)	2464 (100%)
Трамадол в сочетании:				
димедрол+но-шпа	14 (7%)	90 (46%)	92 (17%)	196 (100%)
дроперидол	7 (6%)	40 (33%)	74 (61%)**	121 (100%)
дибазол	1 (3%)	15 (38%)	23 (59%)*	39 (100%)
клофелин	2 (5%)	19 (44%)	22 (51%)	43 (100%)
нитроглицерин	3 (3,5%)	26 (30%)	58 (66,5%)**	87 (100%)
димедрол	55 (11%)	274 (55%)	168 (34%)	497 (100%)
дроперидол+нитроглицерин	—	22 (45%)	27 (55%)	49 (100%)
реланиум	4 (3,5%)	67 (58%)	45 (39%)	116 (100%)

Примечание. Различия достоверны по сравнению с монотерапией трамадолом (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$).



Рис. 31. Частота достижения хорошего эффекта при обезболивании трамадолом в сочетании с другими лекарственными средствами

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05-0,001$) при сравнении групп: * — I с II-V, VII; (O — II с III-VII; (● — VI с III-V, VII. ОКН ($n=1403$); травма ($n=1304$); цефалгия ($n=671$); невралгия ($n=562$); обострение хронических заболеваний органов брюшной полости ($n=496$); рак ($n=498$); ожоги ($n=136$).

Как видно на рис.31, при сочетанном применении трамадола с указанными лекарственными средствами достижение хороших результатов наиболее часто отмечалось у пациентов с острой коронарной недостаточностью и раковым процессом. Увеличение частоты хороших результатов обезболивания имело место во II, V, VI группах.

Оценка переносимости трамадола. Нежелательные эффекты. Частота появления нежелательных эффектов (НЭ) зависела от нескольких факторов: возраста и пола больных, дозы анальгетика и пути его введения, сочетания с другими лекарственными средствами. Последний аспект наиболее важен, поскольку, с одной стороны, комбинированное применение трамадола с антигистаминными, нейролептическими средствами может снизить частоту развития НЭ и таким образом повысить его переносимость. С другой стороны, введение сильных опиоидных анальгетиков (фентанил, морфин) наряду с устранением боли, может повысить частоту и изменить характер нежелательных явлений. С этой целью нами выделены для анализа три группы больных: 1 группа — обезболивание только трамадолом; 2 — трамадол + другие анальгетики; 3 — трамадол + другие лекарственные средства. Регистрировалась частота развития нежелательных явлений как в целом у больных, получавших трамадол, так и в вышеуказанных группах. Учитывалось время наступления НЭ, определялась их интенсивность по классификации, модифицированной Karch и Lasagna, 1975:

слабая — признаки и симптомы легко переносимы, могут игнорироваться больным или исчезать, когда пациент отвлекается;

средняя — симптомы вызывают дискомфорт, они не могут быть игнорированы и концентрируют внимание пациента;

выраженная — симптомы, влияющие на активность пациента.

Частота возникновения НЭ. В целом по группе больных, получавших трамадол в условиях СНМП, нежелательные явления имели место у 786 из 4979 (15,8%) пациентов. При этом в общей сложности отмечено 976 случаев развития нежелательных явлений. Наиболее часто у пациентов отмечались сонливость (7%), тошнота (6,4%), общая слабость (1,9%), чрезмерная потливость (1,3%), рвота (1%). Легкая или умеренная интенсивность данных эффектов отмечены у 89,3% , а тяжелая — у 5,3% общего числа больных с нежелательными явлениями.

Сравнительная оценка частоты возникновения НЭ показывает, что реже нежелательные явления встречались у больных при применении трамадола в сочетании с другими лекарственными средствами (3 группа — 14,8%) или в виде монотерапии (1 группа — 16%), чем во 2 группе (трамадол+другие анальгетики — 20,5%, $p<0,005$ и $p<0,05$ соответственно).

В группе лиц женского пола в возрасте от 13–65 лет, получавших обезболивание только трамадолом, нежелательные явления зарегистрированы у 21%, в то время как у лиц мужского пола — у 12,6% ($p<0,001$). Таким образом переносимость трамадола лучше у пациентов мужского пола, чем у женского (табл. 29). При сравнении НЭ в других возрастных группах (65–74, >75 лет) достоверность различий отсутствует.

Как следует из табл. 29, во всех сравниваемых группах частота нежелательных явлений встречалась в 3 раза чаще при внутривенном применении трамадола, чем при внутримышечном, при этом определялась высокая $p<0,001$ достоверность различий.

Таблица 29. Частота возникновения нежелательных явлений, %, в зависимости от пола, возраста и способа применения трамадола

Показатель	Монотерапия трамадолом, 1 группа (n=394)	Трамадол + другой анальгетик 2 группа (n=73)	Трамадол + другие лекарственные средства 3 группа (n=319)	Группа в целом Σ (n=786)
Σ мужчины, возраст 13–65 лет	13,4	20,6	15,7	14,8
Σ женщины, возраст 13–65 гг.	12,6*	21,4	15,2	14,2
Путь введения: внутривенно (n=1773)	18,9	20,4	14,1	16,7
внутримышечно (n=3191)	21	21,3	14,7	18
внутривенно (n=1773)	27,5	30	26,9	27,5
внутримышечно (n=3191)	10,8**	8,4**	7,5**	9,3**

*, ** Различия достоверны ($p<0,001$); * — при сравнении лиц мужского и женского пола; ** — при сравнении в/м и в/в путей введения.

Таким образом наиболее часто регистрировались НЭ в случаях комбинации трамадола с опиоидными анальгетиками при внутривенном введении и у лиц женского пола. По-видимому, все перечисленные факторы необходимо учитывать при назначении любых других анальгетических средств.

Характер НЭ. К наиболее типичным НЭ относятся тошнота, рвота, профузный пот, чувство жара, сердцебиение, головокружение, которые развивались преимущественно при быстром внутривенном введении препарата (рис. 32.).

Характер НЭ зависел от возраста и пола пациентов. У лиц женского пола головокружение имеет место в 2 раза чаще, чем у мужчин и составляет, в возрасте от 13 — 65 лет — 10,2%, а в возрасте 65 — 75 лет и выше — 8,5%. Среди лиц мужского пола в возрасте 13 — 65 лет такие нежелательные явления как головокружение, тошнота и слабость имеют место только у 5, 6 и 2% больных соответственно. У мужчин старше 65 лет наиболее часто отмечается тошнота (10,2%).

Во 2 группе больных, которым применяли наряду с трамadolом другие анальгетики (промедол, морфин и т.д.), как видно из табл. 30, основными НЭ являлись головокружение, тошнота, общая слабость. Обращает внимание имевший место случай угнетения дыхания, возникший у пациента пожилого возраста на 5 мин после внутривенной инъекции промедола 20 мг, сделанной в связи с неадекватным обезболиванием трамadolом. Данный пример показывает, что несмотря на высокую безопасность трамадола, его следует с осторож-



Рис 32. Частота и характер НЭ в зависимости от пути введения трамадола (n=4964). * Различия достоверны ($p < 0,001$) по частоте появления тошноты и головокружения при внутривенном и внутримышечном способах применения трамадола

Таблица 30. Частота возникновения нежелательных эффектов, %

Действие	Монотерапия трамаadolом, 1 группа (n=2470)	Трамаadol + другой аналгетик, 2 группа (n=356)	Трамаadol + другие лекарст- венные средства, 3 группа (n=2153)
Головокружение	7%	9%	6,7%
Тошнота	7%	7,9%	5,4%
Слабость	2,1%	2,8%	1,7%
Повышенное потоотделение	2%	Нет	0,7%
Рвота	0,9%	2,5%	0,9%
Сонливость	0,4%	2%	1,3%
Гипотензия	0,3%	0,3%	0,4%
Сухость в полости рта	0,2%	0,6%	0,3%
Седация	0,1%	Нет	Нет
Сосудистый коллапс	0,01%	0,3%	0,01%
Угнетение дыхания	Нет	0,3%	Нет
Аллергические реакции и др.	Нет	Нет	0,2%
Всего случаев НЭ	20%	26%	18%

ностью применять в сочетании с другими опиоидными препаратами и особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Более того, сочетание трамаадола с другими анальгетиками (преимущественно морфиноподобной группы) увеличивает частоту и характер нежелательных явлений.

В группе больных, которым наряду с трамаadolом вводили и другие лекарственные средства (3 группа), наиболее частыми НЭ были головокружение, тошнота, общая слабость. Проявление данных симптомов не зависело от пола и возраста. Важно отметить, что комбинированное применение трамаадола с дроперидолом достоверно снижало частоту возникновения тошноты и рвоты.

В зависимости от пути введения в 1 группе больных (монотерапия трамаadolом) частота и характер НЭ были различными. При внутривенном применении головокружение, тошнота и рвота были отмечены соответственно у 13,1, 14,4 и 2,2%

больных, а при внутримышечном, соответственно — у 4,4 , 3,8 и 0,3%. У пациентов 2 группы (трамал + другие аналгетики) характер нежелательных явлений был сходным с таковым у пациентов 1 группы как при внутривенном, так и при внутримышечном пути введения. В 3 группе (трамадол + другие лекарственные средства) частота и характер НЭ при внутривенном введении не отличались от имевших место в 1 группе, а при внутримышечном применении головокружение, тошнота и слабость зарегистрированы у 2,4 , 2,6 и 1% больных соответственно.

Интенсивность НЭ. По интенсивности проявления побочных эффектов согласно Karch и Lasagna (1975) у больных с НЭ: легкая степень отмечена в 52,7% случаев , средняя степень — в 35,5%, выраженная — в 6% случаев (табл. 31). Важно отметить, что в группе больных, которым применяли монотерапию трамадолом, такие побочные эффекты, как сонливость и тошнота, были более выраженными по интенсивности, чем другие НЭ. Во 2 группе больных, у которых применяли трамадол и другие аналгетики, наиболее серьезными НЭ были угнетение дыхания и выраженная гипотензия. Вероятность потенцирования не только анальгезии, а также побочных явлений необходимо учитывать при сочетанном применении трамадола с другими опиоидными аналгетиками, особенно у пациентов пожилого, старческого возраста и больных гиповолемией.

В 3 группе больных, которым помимо трамадола вводили и другие лекарственные средства, наиболее выраженными были аллергические реакции и общая слабость. Определить, является ли причиной развития данных НЭ введение трамадола, не представляется возможным из-за его комбинированного применения с другими препаратами. Не установлено существенного различия степени тяжести НЭ в зависимости от возраста и пола, причины болевого синдрома. Степень тяжести НЭ зависела от пути введения анальгетика и от сочетанного применения трамадола с другими фармакологическими средствами, потенцирующими обезболивающее действие.

При внутримышечном введении частота НЭ (в том числе выраженной интенсивности) была сравнима во всех группах. При внутривенном применении во 2 группе наиболее часто отмечались выраженные НЭ у пациентов старше 65 лет, по сравнению с пациентами среднего возраста. Поэтому особую осторожность следует соблюдать при введении препа-

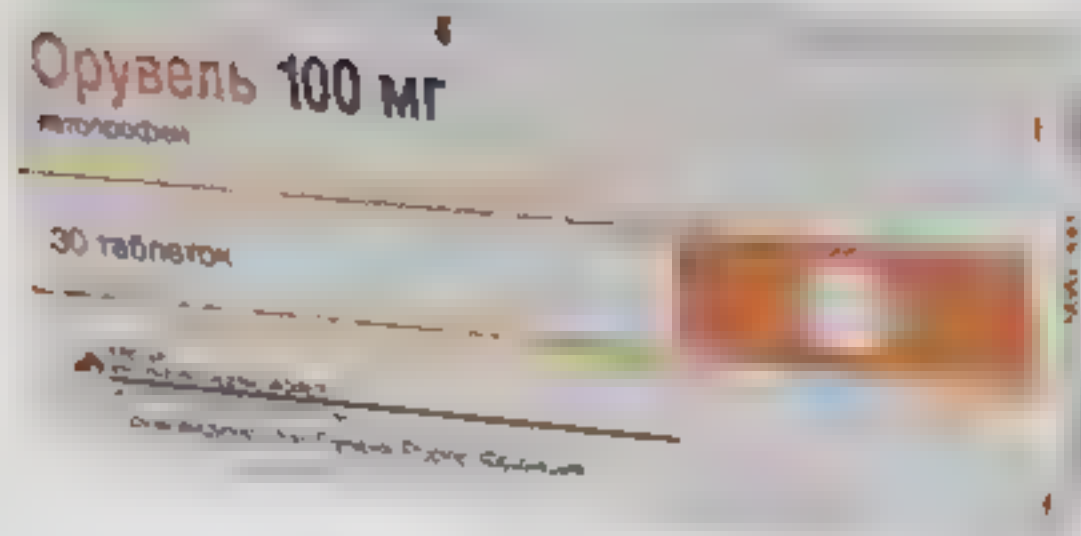
Таблица 31. Частота возникновения НЭ выраженной интенсивности в зависимости от пути введения трамадола

Действие	Трамадол, 1 группа	Трамадол + другие анальгетики, 2 группа	Трамадол + другие лекарственные средства, 3 группа
При внутривенном введении:	n=271	n=77	n=271
тошнота	8	1	5
общая слабость	1	1	3
головокружение	1	1	3
рвота	1	—	1
повышенная потливость	1	—	—
сонливость	—	1	—
угнетение дыхания	—	1	—
гипотензия	—	1	—
аллергическая реакция	—	—	2
Всего НЭ выраженной интенсивности	12 (4,4%)	6 (7,8%)	14 (5,2%)
При внутримышечном введении:	n=229	n=15	n=113
тошнота	4	—	2
общая слабость	2	—	1
головокружение	5	—	2
рвота	—	1	—
повышенная потливость	—	—	1
сонливость	1	—	—
Всего НЭ выраженной интенсивности	12 (5,2%)	1 (6,7%)	7 (6,2%)

рата больным пожилого и старческого возраста, с гиповолемией, кахексией, когда в связи с неадекватным внутривенным обезболиванием трамадолом возникает необходимость в дополнительном введении более сильного опиоидного анальгетика. В этих случаях препарат следует вводить внутримышечно, снижать дозу или, что предпочтительнее, применить анальгетик с другим механизмом действия (НПВП). В случае необходимости быть готовым к применению универсального антагониста опиоидных рецепторов — налоксона (наркан).

Орувель

**СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ НЕСТЕРОИДНЫЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
С ДВОЙНЫМ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**



- 1 Быстрое и длительное снятие боли различного происхождения
- 2 Strong обезболивающее и противовоспалительное действие
- 3 Оптимальное соотношение эффективности и безопасности

Состав

каждая таблетка содержит:
кетопрофен 100 мг

Формы выпуска

Таблетки 100 мг.
Лиофилизированный порошок для внутримышечного введения 100 мг во флаконах в комплекте с растворителем (2,5% водный раствор бензилового спирта в ампулах по 5 мл).
Лиофилизированный порошок для внутривенного введения 100 мг во флаконах.
Гель 2,5% для наружного применения.
Суппозитории 100 мг.
Капсулы 50 мг.

Фармакологические свойства

Кетопрофен - нестероидный противовоспалительный препарат, являющийся производным арилкарбоксилевой кислоты. Оказывает противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Показания к применению

Симптоматическое лечение болевого синдрома при артритах, в том числе ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, псориатическом артрите, синдроме Рейтера, а также остеоартрозе. Кратковременное симптоматическое

лечение заболеваний, сопровождающихся острой болью (артрита, артроза, боли в пояснице, корешкового синдрома (радикулита), тендинита, подагры и т.п.)

Противопоказания

Гиперчувствительность к кетопрофену или другим нестероидным противовоспалительным средствам.
Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
Тяжелая печеночная недостаточность.
Выраженная почечная недостаточность.
Дети до 15 лет.
Беременность, третий триместр. В первый и второй триместры беременности препарат может быть использован только при наличии строгих показаний.

Способ применения и дозировка

Для уменьшения острых болей кетопрофен можно назначить по 1 таблетке 3 раза в день (300 мг/сут).
При длительном лечении кетопрофен применяют по 1 таблетке 1 или 2 раза в день (100 или 200 мг/сут).
При появлении незначительных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта возможно применение антацидов. При этом всасывание кетопрофена не снижается.



БОЛЬ
ДЕЛАЕТ ИЗ ЧЕЛОВЕКА
ЧУДОВИЩЕ

Состав

Оригинальный проект



ТОРАДОЛ

ДЕЛАЕТ ИЗ ЧУДОВИЩА ЧЕЛОВЕКА

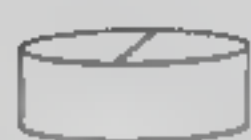
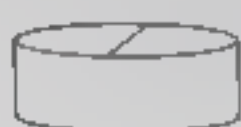
Состав	Показания	Фармакологическое действие	Режим дозирования	Противопоказания и побочные действия	Формы выпуска
<p>Оригинальный препарат из Швейцарии высокая эффективность гарантированное качество Можно приобрести у крупнейших дистрибьюторов</p>					

Хёхст Мэрион Руссель

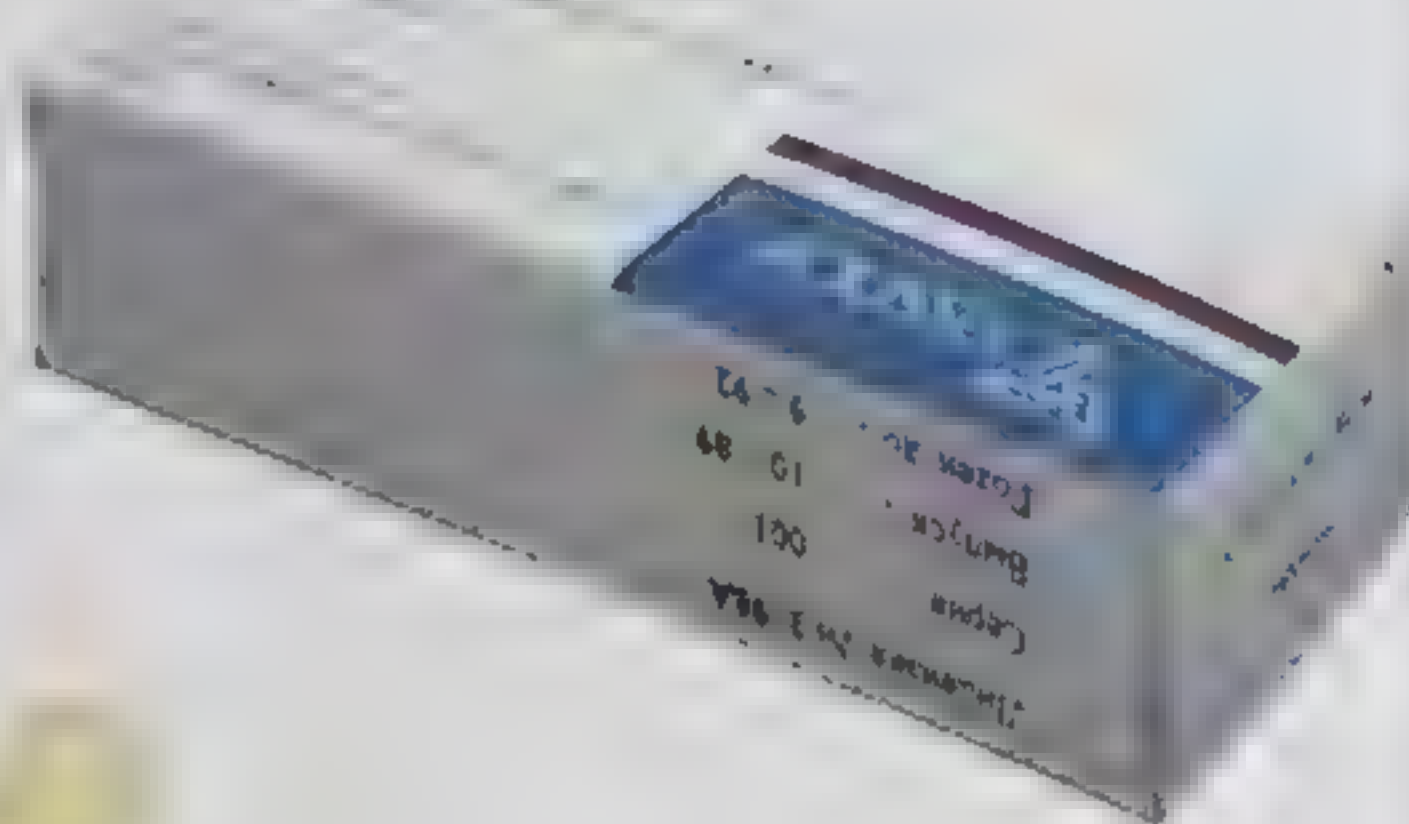
СУРГАМ® 300 мг

ТИАПРОФЕНОВАЯ КИСЛОТА
ДВИЖЕНИЕ БЕЗ БОЛИ

1 таблетку
утром



1 таблетку
вечером



- Высокоэффективное средство для лечения суставных и околосуставных воспалений^{1,2}
- Сургам 300 ингибирует действие энзимов, вызывающих разрушение суставных хрящей^{3,4}
- Быстро и эффективно (90%) снижает болевые симптомы^{5,6,7}
- Отсутствует кумулятивный эффект¹

ПОКАЗАНИЯ: Ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилоартрит. Артроз. Суставный ревматизм. Ломбалгия, радикулит. Травматология, хирургия и болезненные воспалительные симптомы.

ДОЗИРОВКА. Взрослые (600 мг/сутки) — в 2 приема. Та же дозировка для лиц пожилого возраста или у лиц с умеренной почечной недостаточностью. В случае выраженной почечной недостаточности, сократить дозировку до 200 мг, 2 раза в сутки. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Дети до 3-х лет. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии развития. Сверхчувствительность к противовоспалительным нестероидным лекарственным средствам, в частности, к аспирину. Серьезная недостаточность печени и почек. **СЛЕДУЕТ ПРИНИМАТЬ МП РЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ В СЛЕДУЮЩИХ СЛУЧАЯХ.** Астма и чувствительность связывающимися белками. Прием тиапрофеновой кислоты не рекомендуется в течение первых трех и последних месяцев беременности, а также кормящим матерям. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ.** Редко возникает нарушение функции желудочно-кишечного тракта, реакции сверхчувствительности кожи и слизистой оболочки дыхательных функций, более частые побочные эффекты сопровождаются снижением давления, задержкой солей, тромбозами, нарушением функции печени. **СОСТАВ.** Тиапрофеновая кислота. **ФОРМЫ ВЫПУСКА:** Таблетки по 300 мг.

(1) Davn and NJ Herbert R. Simultaneous bioavailability of tiaprofenic acid in Serum and Synovial fluids in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 1982; 21: 158-63. (2) Joaguet S, Deraedt R. Effects of tiaprofenic acid on biosynthesis of prostaglandins. Reports on file 1976. (3) Muir H, Carney SL, Hall LG. A study of the effects of NSAID's on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants. Drugs 1988 (suppl 1): 42-45. (4) Shimizu M, Kikuchi T, Masuda K, Shionomura Y. Effects of interleukin-1 and antiinflammatory drugs on the degradation of human articular cartilage. International Symposium on Rheumatology, Tokyo. Excerpta Medica 1987; 5: 47-59. (5) Wojtulewski JA, Daymond TJ, Demetriades PD, Essigman WK, Khaled A, Pessonen J, Sturge RA. Long-term efficacy and tolerance of tiaprofenic acid in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. 10th European Congress of Rheumatology. Excerpta Medica 1984; 116-123. (6) Gross W, Knech W. Treatment of low back pain with tiaprofenic acid and piroxicam. Excerpta Medica 1985; 54-61. (7) Meunier JE. Long-term efficacy and tolerance of tiaprofenic acid in the elderly. Internal Symposium on Rheumatology, Tokyo Excerpta Medica 1987; 180-86.

Дополнительная информация предоставляется по требованию

Хёхст Мэрион Руссель
Представительство в Москве 125015
ул. Вятская, д.70, 5-й этаж, тел. (095) 2321925

Hoechst



Ультракаин® — современная безопасная анестезия

- Быстрое наступление анестезии 0,3-3 минуты^{2,3,4,10}
- Эффективность анестезии составляет 98,5%-99,9%¹
- Ультракаин в 5 раз сильнее новокаина и в 2-3 раза лидокаина^{2,6}
- Побочные эффекты отсутствуют в 99,4% случаев^{1,2,5,7}

1. И.А.Шугаилов, Е.В.Зорян, Е.Н.Анисимова. Методические рекомендации МЗ РФ, ММСИ: "Выбор препаратов для местной анестезии в стоматологии". Москва, ВУНМЦ, 1996, стр.31. 2. R Rahn "Эффективность и безопасность артикаина — местного анестетика с выдающимися свойствами". Доклад на Международном симпозиуме. "Новые технологии местного обезболивания в стоматологии", г.Москва, 10 сентября 1996 года. 3. Н.-С. Gigolet "Новые технологии местного обезболивания ультракаина". Доклад на Международном симпозиуме: "Глобальный обзор клинического опыта использования ультракаина". Доклад на Международном симпозиуме: "Новые технологии местного обезболивания в стоматологии" г.Москва, 10 сентября 1996 года. 4. A.M.Casanova, et al. Etudes des relations structures — active d' une serie d'ane sthesiques locaux. Eur. J. Med. chem-chim Ther. 17: 333-337, 1982. 5. Lemay H., Albert G., Helie P., et al. Ultracaine in conventional operative dentistry. J. of Can. Dent. Assoc. 50(N°9): 703-708, 1984. 6. Szabo G., Gaspar L., Didinyi T.: Klinische Erfahrungen mit Ultracain Zubereitungen im Vergleich zu verschiedenen Lidocain — Praeparaten. Z. Stomatol. 85 (1988), p 235-238. 7. U.Borchard. Pharmacology of articaine and of vasoconstrictive additives. p. 13-29 in Symposium 1-2 Nov. 1989, Bad Nauheim, Germany. 8. Werner H., Mayer R. Klinische Erfahrungen mit Ultracain. Dtsch. Zahnarzt. Z. 31 (1976) p.657-660. 9. Malamed S.F. Lecture: "Future trends in local anaesthetic drugs". 6th International Congress of Modern Pain Control, May 8-12, 1991. 10. Е.В.Зорян, Е.Н.Анисимова Местные анестетики и их использование в практике стоматолога. Медико-Фармацевтический Вестник №12 1996.

Дополнительная информация предоставляется по требованию

Хехст Мэрион Руссель Представительство в Москве, 125015, ул. Вятская, д.70, Тел. (095) 232 19-25

Hoechst

NUBAIN®

НУБАИН (nalbuphine hydrochloride)- синтетический анальгетик, антагонист наркотиков.

НУБАИН является мощным анальгетиком. НУБАИН воздействует на мю-, каппа- и дельта-рецепторы, не воздействует на сигма-рецепторы. Воздействие нубаина возникает через 2-3 минуты после внутривенного введения и менее чем через 15 минут после внутримышечного введения. НУБАИН предназначен для снятия болей от средних до сильных. По сравнению с известным Трамалом, НУБАИН является более сильным анальгетиком, в то же время действует мягче, не воздействует отрицательно на кардио-васкулярную систему, имеет выраженное пролонгированное действие. При приеме нубаина в рекомендуемых дозах не возникает респираторная депрессия.

НУБАИН широко применяется в больницах США при операциях, в практике родильных домов во время родов для обезболивания роженицы. При этом в отличии от других анальгетиков, практически не возникает респираторная депрессия новорожденного. НУБАИН применяют также в онкологической, травматологической и гинекологической практике.

НУБАИН выпускается в виде раствора 10 мг/мл в ампулах по 1 мл и во флаконах по 10 мл.

Противопоказания. Нарушение дыхательных функций, повышенное внутричерепное давление, беременность, бронхиальная астма.

Способ применения и дозы. Внутривенно или внутримышечно-детям по 0,0001-0,00025 г/кг в течение 3-6 часов, максимальная доза (суточная) 0,002 г/кг; взрослым по 0,0015-0,003 г/кг в течение 3-6 часов, максимальная доза 0,003 г/кг, суточная - 0,024 г/кг.



DU PONT
PHARMA

НУБАИН производится
компанией Дюпон, США



Официальный представитель
в Российской Федерации - компания
Пан Ам Фармасьютикалз, Инк.
тел. (095)205-33-35

DU PONT
PHARMA

Торговое
Международ
Химическое
hydrochloride
НАРКАН-а
для полного
наркотичес
подозрите
представл
кислотах и
нераствор
внутримыш
Фармако
вызывает
угнетение
останавли
препарато
других ант
свойствами
несколько п
Фармако
метаболиз
глюкуроно
Противо
Побочное
может со
тахикарди
остановко
У послеоп
желудочно
Дозы и р
дозы чере
или подк
препарата
2-3-х мину
У детей-0,

NARCAN®



Торговое название: Наркан (Narcan)

Международное название: Налоксон гидрохлорид (naloxone hydrochloride)

Химическое название: (-)-17-Ally-4, 5 α -эпоxy-3, 14-dihydroxy, morphinan-6-one hydrochloride

НАРКАН-антагонист наркотических веществ опиоидной группы. Он применяется для полного или частичного обратного развития состояния, вызванного приемом наркотических веществ. Также применяется при диагностике в случаях подозрительных на острую передозировку опиоидов. Налоксон гидрохлорид представляет собой беловатый порошок, растворимый в воде, разведенных кислотах и сильных щелочах; малорастворимый в этиловом спирте, практически нерастворимый в эфирах и хлороформе. Выпускается для внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций в ампулах по 0,4 и 0,02 мг/мл, в упаковке 10 шт.

Фармакологическое действие. Наркан предотвращает возникновение или вызывает обратное развитие эффектов веществ опиоидной группы, включая угнетение дыхания, седацию и артериальную гипотензию. Также препарат способен останавливать развитие психотомиметических и дисфорических эффектов действия препаратов группы агонистов-антагонистов, таких как пентазоцин. В отличие от других антагонистов, он не обладает "агонистическими" или морфиноподобными свойствами. Наркан начинает действовать через 2 минуты после внутривенного введения, несколько позже при внутримышечном и подкожном применении.

Фармакокинетика. Наркан быстро распределяется в организме. Препарат метаболизируется в печени, преимущественно путем образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой и выводится с мочей.

Противопоказания. Наркан противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к нему.

Побочное действие. Быстрое обратное развитие наркотического угнетения может сопровождаться тошнотой, рвотой, повышением потоотделения, тахикардией, повышением артериального давления, дрожью, судорогами и остановкой сердца.

У послеоперационных пациентов возможно развитие гипотензии, гипертензии, желудочковой тахикардии и фибрилляции и отека легких.

Дозы и режимы дозирования. У взрослых- от 0,4 до 2,0 мг внутривенно (повтор дозы через 2-3 минуты, если желаемого эффекта не наступило). Внутримышечное или подкожное применение необходимо, когда внутривенный путь введения препарата недоступен. Для послеоперационных пациентов - от 0,1 до 0,2 мг. Через 2-3-х минутные интервалы до появления клинического эффекта.

У детей-0,01 мг/кг (дополнительная доза 0,1 мг/кг).

DU PONT
PHARMA

НУБАИН производится
компанией Дюпон, США



Официальный представитель
в Российской Федерации - компания
Пан Ам Фармасьютикалз, Инк.
тел. (095)205-33-35

На эффективность применения трамадола у больных с острой болью влияют следующие факторы: причина боли, доза и способ применения анальгетика, характер дополнительной терапии, прежде всего патогенетической.

Таким образом при обезболивании трамадолом в условиях оказания догоспитальной помощи мы предлагаем следующие рекомендации. В качестве монотерапии введение трамадола наиболее эффективно у пациентов с острой коронарной недостаточностью, прежде всего при стенокардии, умеренном болевом синдроме у пациентов с ОИМ, при неполном устранении болей после терапии нитроглицерином. У пациентов среднего возраста оправдана его комбинация с нейролептическими средствами (2,5–5,0 мг дроперидола).

У пациентов с травматическими повреждениями, особенно множественными и сочетанными, введение трамадола необходимо комбинировать с другими обезболивающими средствами, обладающими иным механизмом ингибирования болевых импульсов (НПВП, местные анестетики). При закрытой травме мягких тканей (ушибы, вывихи, растяжения связочного аппарата) обезболивание следует начинать с парентерального введения трамадола в дозе 50–100 мг, а в случае необходимости, введения повторной дозы, суммарно 150–200 мг (на 70 кг массы тела).

При цефалгиях, при сильных болях, обусловленных корешковым синдромом, невралгиями трамадол не следует рассматривать как препарат выбора. В этих случаях, а также при обострении хронических заболеваний органов брюшной полости необходимо сочетать внутривенное введение трамадола в дозе 100 мг с другими анальгетиками (кеторолак), спазмолитиками или комбинированными препаратами (баралгин, спазган).

У раковых больных назначение трамадола в качестве монотерапии (в том числе таблетированной формы — ретард в дозе 100–200 мг) или в комбинации с вспомогательными средствами осуществляется в зависимости от распространенности процесса, интенсивности болевого синдрома и других факторов.

У пациентов, получивших обширные термические ожоги, патогенетически обоснованно комбинированное назначение кеторолака в дозе 15–30 мг и трамадола до 100 мг. Необходимо учитывать, что наиболее часто нежелательные явления (головкружение, тошнота) возникают при быстром внутривенном

введении, поэтому рекомендуется вводить его медленно, в течение 2–3 мин, в разведении на физиологическом растворе.

Сравнение эффективности трамадола и неопиодного анальгетика метамизола при обезболивании. Как показано ранее, в целом по группе после применения трамадола в качестве единственного лекарственного средства адекватное обезболивание наступило у 2308 (93,4%), в том числе хорошее — у 1028 (41,6%), удовлетворительное — у 1280 (51,8%) больных. Слабый эффект или его отсутствие зарегистрировано у 156 (6,4%) пациентов. Сравнительная оценка эффективности обезболивания трамадолом, метамизолом (анальгин) в дозе до 2 г и их комбинации представлена в табл. 32.

Таблица 32 . Сравнение эффективности обезболивания трамадолом, метамизолом и их комбинацией.

Аналгетик	Частота эффективности обезболивания, %		
	неадекватное и без эффекта/ слабое	адекватное	
		удовлетво- рительное	хорошее
Трамадол ¹ 100 мг n=2470	6	52	42
Метамизол ² 1–2 г n=550	13,4	48,6	38
Трамадол+метамизол n=121	10	33	57*

1 — указаны пациенты, у которых для обезболивания применяли только трамадол. 2 — указаны пациенты, у которых для обезболивания применяли метамизол в сочетании с другими лекарственными средствами (антигистаминные и т.д.) * Различия достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с остальными группами.

Из этой таблицы следуют два заключения: частота неадекватного результата обезболивания метамизолом (13,4%) встречается в 2 и более раз чаще, чем при применении трамадола (6%, $p < 0,001$); сочетание трамадола и метамизола повышает частоту хороших результатов ($p < 0,01$). Общая частота достижения адекватной анальгезии при сочетанном применении практически не изменяется. Подобный результат — повышение частоты хороших результатов обезболивания

был ранее получен нами при сочетанном назначении трамадола и кеторолака (R.N. Lebedeva, V.V. Nikoda 1994).

Проведена сравнительная оценка эффективности использования трамадола ($n=1227$), метамизола ($n=108$) или их комбинации ($n=58$) у больных с острой коронарной недостаточностью. Наименее эффективным оказался метамизол 1–2 г, после введения которого адекватное обезболивание имело место у 84% больных. Применение трамадола (монотерапия) и трамадола в сочетании с метамизолом обеспечивало развитие у больных адекватного обезболивания у 95% ($p<0,05$) и 90% случаев соответственно. При обезболивании метамизолом пациентов с ОКН неадекватное обезболивание имело место в 3 раза чаще ($p<0,001$), чем у тех больных, которым обезболивание проводилось трамадолом. Частота хорошего анальгетического эффекта была выше на 13% у пациентов, которым вводили трамадол ($p<0,001$) по сравнению с теми, кого обезболивали метамизолом. Различия в анальгетической эффективности трамадола и метамизола выявлены и у других категорий больных (рис.33).

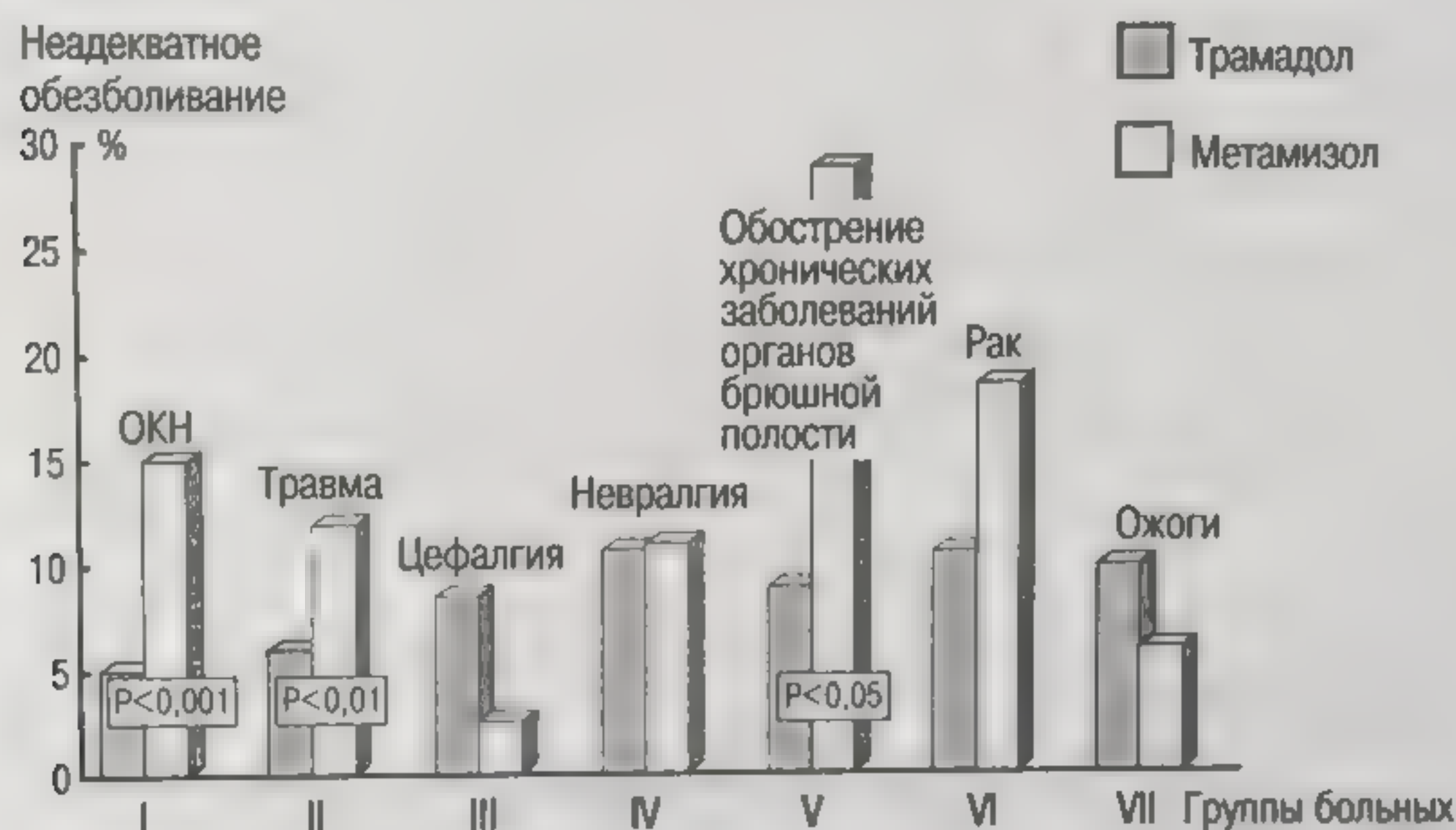


Рис. 33. Сравнительная оценка частоты неадекватного обезболивания после применения трамадола и метамизола по группам.

ОКН ($n=1403$; $n=108$); травма ($n=1304$; $n=154$); цефалгия ($n=665$; $n=78$); невралгия ($n=562$; $n=54$); обострение хронических заболеваний органов брюшной полости ($n=496$; $n=21$); рак ($n=498$; $n=75$); ожоги ($n=136$, $n=16$).

У пациентов с болями, обусловленными ОКН, травмой, обострением хронических заболеваний органов брюшной полости, неадекватное обезболивание встречалось значительно

Оригинальный **Трамал** - решает проблему
хорошего самочувствия пациента



при помощи еще одной формы выпуска:

Трамал Ретард таблетки 100 мг, 150 мг и 200 мг

- прием только два раза в день
- так же эффективен для обезболивания, как другие формы выпуска при острой и хронической, средней и сильной боли

Другая ретардная форма выпуска фирмы
Грюненталь:

Оссин ретард (флюорид натрия) для лечения остеопороза

- прием только два раза в день

Для получения более полной информации просим обращаться:

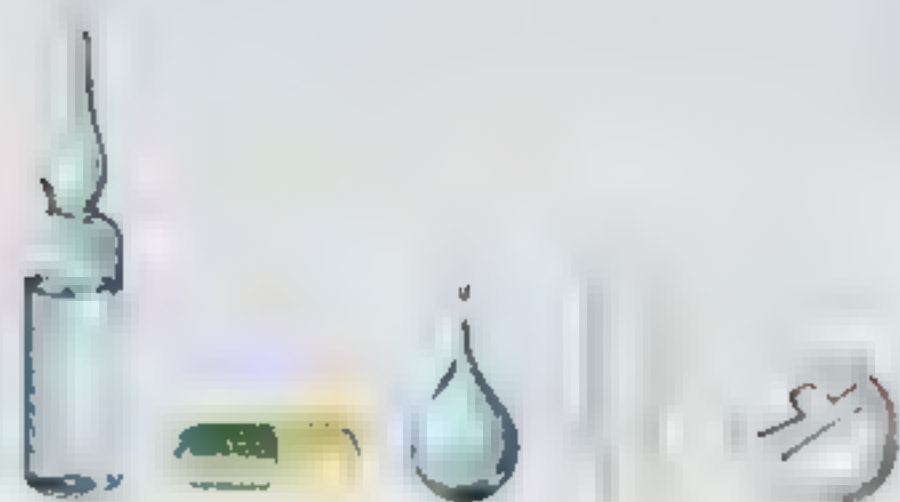


ГРЮНЕНТАЛЬ
представительство, Москва
129010 Москва
Гроховский переулок 13
Строение 2, офис 2, 5
Тел +7 095 280 4780
Факс +7 095 280 1981

в сотрудничестве
с фирмой



Экспериментальное производство
медико-биологических препаратов
Российского кардиологического
научно-производственного комплекса
Министерства здравоохранения РФ



Фармакот

На эфф
трой боли
и способ
терапии,

Таким
оказания
щие рек
мадола н
ной недо
ренном б
устранен
ентов сре
лептичес

У паци
множест
ходимо н
ствами, с
левых им
травме м
го аппара
рального
необход
150-200

При це
ковым с
смачив
обостре
лости не
дола в
спазмол
ралгин,

У рако
терапии
зе 100-2
ствами
сти про
фактор

У паци
тогенети
торолак
учитыва
вокруге

чаще (в 2–3 раза) при обезболивании метамизолом, чем у больных, которых обезболивали трамадолом (монотерапия).

Таким образом обезболивание метамизолом менее эффективно, чем при применении трамадола у пациентов с болевым синдромом, обусловленным ОЖН, травмой, обострением хронических заболеваний органов брюшной полости. Мы согласны с мнением А.И. Мартынова, М.Р. Гурария (1997) о том, что в случаях ОИМ применение метамизола в дозах 2–2,5 г, даже в сочетании с другими лекарственными средствами, потенцирующими обезболивание (седативные, нейролептики антигистаминные), неоправданно и в этих случаях необходимо введение опиоидных анальгетиков. Среди них, по нашему мнению, анальгетиками “первого эшелона” для купирования острой боли при подозреваемом ОИМ следует считать налбуфин, морфин, трамадол.

У пациентов с травмой опорно-двигательной системы возможно более дифференцированное применение сравниваемых анальгетиков. Согласно нашим данным, метамизол в сочетании с антигистаминными, спазмолитическими, седативными лекарственными средствами одинаково эффективен при вывихе суставов, растяжении или разрыве связочного аппарата. При более тяжелых повреждениях (переломы, ушибы) следует применять опиоидные анальгетики (трамадол, налбуфин, бупренорфин, морфин). Важно подчеркнуть, что применение опиоидных анальгетиков должно быть исключено в случаях черепно-мозговой травмы, переломов основания черепа, повреждений органов брюшной полости.

Применение бупренорфина, налбуфина и морфина в условиях СНМП. Опиоидные анальгетики (бупренорфин, налбуфин) обладают рядом преимуществ перед промедолом, морфином, что делает их особо ценными в условиях оказания догоспитальной помощи из-за высокой безопасности при назначении повторных доз, в том числе при оказании доврачебной медицинской помощи (J.A. Chambers, H.R. Guly, 1994). В настоящее время активно обсуждается вопрос о месте названных препаратов в арсенале обезболивающих средств, применяемых специализированными и врачебными бригадами СНМП. Нами на базе ФУВ ММСИ им. Н.А. Семашко (М.П. Артамошина, 1997) проведена сравнительная оценка обезболивающего действия опиоидных анальгетиков — налбуфина, бупренорфина и морфина у пациентов с острой

болью, обусловленной острой коронарной недостаточностью, травмой опорно-двигательного аппарата. В условиях догоспитальной помощи важным аспектом явилось изучение безопасности их применения и переносимости после внутривенного введения однократной дозы.

В исследования включены 158 больных (мужчин — 108; женщин — 50; возраст от 28 до 78 лет; средний возраст 53 ± 23 , масса тела 75 ± 15 кг), обратившихся на СМП с острой болью. В зависимости от этиологии болевого синдрома все пациенты были разделены на две группы. I группу составили 86 больных с острой болью, обусловленной ОКН. У 29 пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (НС) и у 57 подозревался острый инфаркт миокарда (ОИМ). II группу составили 72 пациента с острой болью, обусловленной травмой опорно-двигательного аппарата.

Налбуфин применен для обезболивания у 40 пациентов в дозе 20 мг (из расчета $0,3 \pm 0,01$ мг/кг). Обезболивание бупренорфином в дозе 0,3 мг (из расчета $4,0 \pm 0,1$ мкг/кг) проведено у 48 пациентов. Для сравнительной оценки эффективности и безопасности вышеуказанных анальгетиков у 70 пациентов (контрольная группа) использован морфин гидрохлорид в дозе 10 мг ($0,14 \pm 0,01$ мг/кг). Анальгетики вводились внутривенно, медленно, в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Для оценки состояния пациентов в процессе исследования отмечалось наличие и характер жалоб, уровень сознания, вид кожных покровов, интенсивность боли. В исследование были включены больные с сильной или очень сильной болью, обусловленной острой коронарной недостаточностью и травмой. Из исследования исключались пациенты: с кардиогенным шоком, с черепно-мозговой травмой, повреждением внутренних органов, наркоманией, находящиеся в состоянии алкогольного опьянения, с декомпенсированными соматическими заболеваниями, а также больные с неадекватным сознанием. Интенсивность боли и эффективность обезболивания оценивались по клиническим критериям с применением 10-балльной визуальной аналоговой шкалы оценки боли (ВАШ). Следует отметить, что у всех пациентов интенсивность болевого синдрома соответствовала 7–10 баллам и в среднем составила $8,5 \pm 0,2$ балла по ВАШ. Уменьшение интенсивности боли до 3 и ниже баллов расценивалось как достижение хорошего обезболивания.

Динамика показателей АД сист., диаст., ср., ЧСС, а также данные пульсоксиметрии, ЭКГ в трех стандартных отведениях регистрировались мобильным диагностическим монитором PROPAQ 106 EL фирмы PROTOCOL SYST. INC. (США). Измерения производились до введения анальгетика (исходный уровень) и через 5–15–30–60 мин после его введения. Проводилось исследование ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Для оценки переносимости препаратов отмечались характер, частота и степень выраженности нежелательных явлений, возникших после инъекции исследуемых анальгетиков. Полученные результаты обрабатывались статистически с использованием *t*-теста по критерию Стьюдента.

Обезболивание пациентов с ОКН. У всех пациентов интенсивность болевого синдрома соответствовала 7–10 баллам и в среднем составила $8,5 \pm 0,2$ балла по ВАШ. У 45% пациентов, получавших внутривенно налбуфин в дозе 20 мг, через 5 мин было достигнуто адекватное обезболивание (интенсивность боли $2,5 \pm 0,2$ балла), в том числе у 35% — полное обезболивание. Морфин к этому времени вызвал адекватное обезболивание у 37% пациентов (интенсивность боли $3,6 \pm 0,3$ балла), в том числе полное — у 2% больных. Ни у одного из пациентов, получавших бупренорфин, адекватного обезболивания к этому времени не отмечено. Снижение болевого синдрома до “слабого” (менее 3 баллов по ВАШ) после введения налбуфина в среднем по группе отмечалось на $5 \pm 0,1$ мин наблюдения. После внутривенного введения 10 мг морфина и 0,3 мг бупренорфина подобное снижение имело место соответственно в среднем на $7 \pm 0,2$ и 23 ± 1 мин исследования (рис. 34).

В дальнейшем, на 15-ой мин адекватное обезболивание имело место у всех пациентов, получавших налбуфин (интенсивность боли 0,5 балла), из них у 95% — полное. Из 95% больных, получавших морфин, у которых к 15 мин отмечено снижение боли в среднем по группе до $1 \pm 0,2$ балла у 28% — полное. Среди пациентов, обезболивание которым проводилось бупренорфином, лишь у 70% к 15-ой мин после внутривенного введения было достигнуто адекватное обезболивание. При этом удовлетворительная оценка (интенсивность боли $4,5 \pm 0,1$) имела место у 57%, полное устранение боли у 13% больных.

Из рис. 34 видно, что к 15 мин интенсивность болевого синдрома в целом по группе больных, которым применяли бупренорфин, продолжала оставаться высокой. Снижение интен-

Фар
ис
Рис.
нарн
лгети
тов, к
и нал

сивн
луча
ченн
вани
врем
твори
боли
пром
на и
допо
льгин
По
порти
иногд
фина
ния п
в том
А.П.
эффе
налбу
пренс
ние в
наблк

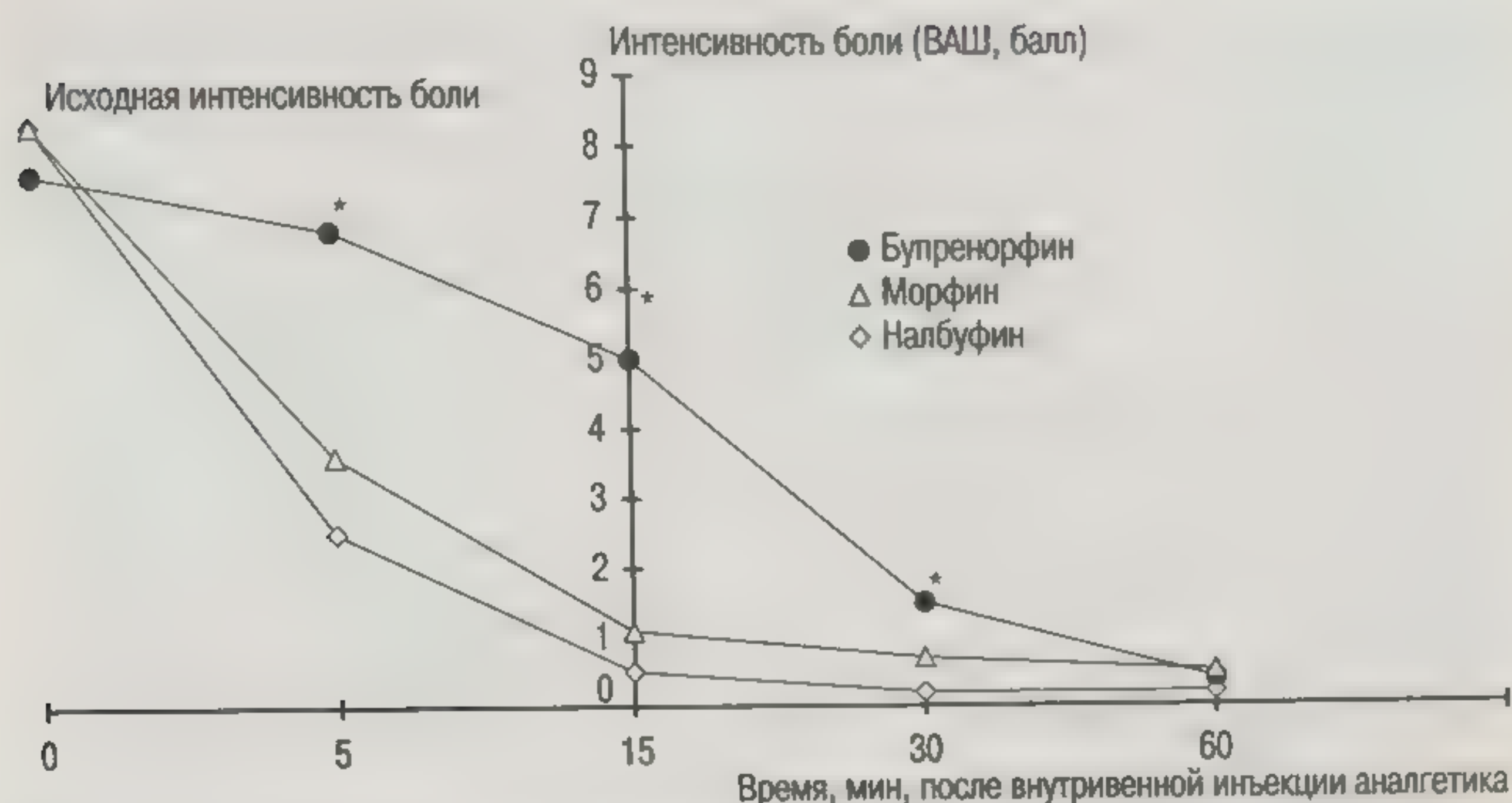


Рис. 34. Динамика интенсивности боли у пациентов с острой коронарной недостаточностью в зависимости от применявшегося анальгетика. * Достоверное различие в интенсивности боли у пациентов, которых обезболивали бупренорфином, и получавших морфин и налбуфин ($p < 0,05$)

сивности боли до 3 баллов в среднем по группе больных, получавших бупренорфин, отмечено лишь к 23 ± 1 мин. Отсроченный период достижения хорошего результата обезболивания у пациентов после применения бупренорфина удлинял время оказания догоспитальной помощи. В связи с неудовлетворительным обезболивающим эффектом (интенсивность боли оставалась на уровне 6–7 баллов) в течение указанного промежутка времени у 5% пациентов после введения морфина и у 30% — после введения бупренорфина потребовалась дополнительная терапия — раствор промедола 10 мг или анальгина 1 г в сочетании с димедролом в дозе 10 мг.

После наступления адекватного обезболивания при транспортировке в автомашине СМП в связи с усилением боли иногда возникает необходимость в повторном введении морфина. Случаи неполного и непродолжительного обезболивания при ОИМ после применения наркотических анальгетиков, в том числе и морфина, известны и упоминаются в работах А.П. Голикова (1994). Непродолжительный обезболивающий эффект и необходимость повторного введения разовой дозы налбуфина также может иметь место. При применении бупренорфина адекватное обезболивание сохраняется в течение всего периода транспортировки пациентов. К 60-ой мин наблюдения полное устранение боли налбуфином имеет ме-

сто у 95% пациентов, в то время как после применения бупренорфина и морфина — у 65 и 42% соответственно ($p < 0,05$).

Уменьшение интенсивности болевого синдрома характеризуется не только улучшением психоэмоционального состояния пациентов — снижением АД, ЧСС, особенно у пациентов с исходно повышенными значениями этих параметров. У пациентов с нестабильной стенокардией и подозреваемым острым инфарктом миокарда после обезболивания налбуфином, бупренорфином и морфином изменений ЧСС при исходно нормальных значениях, по нашим данным, практически не возникает (табл.33).

Таблица 33. Изменение показателей системной гемодинамики и дыхания при обезболивании налбуфином, бупренорфином и морфином пациентов с острой коронарной недостаточностью ($M \pm m$)

Аналгетик	Показатель	Исходные значения	Время после введения аналгетика, мин			
			5	15	30	60.
Налбуфин	АД сист., мм рт. ст.	157±5	144±4*	145±4	147±4	147±4
Бупренорфин		159±5	157±5	154±5	151±4	148±4
Морфин		160±4	153±4	150±4	149±4	147±4
Налбуфин	АД диаст., мм рт. ст.	86±3	77±2*	79±3	78±3	79±2
Бупренорфин		88±2	86±2	82±2	79±2	77±2
Морфин		90±3	86±3	82±2	79±2	78±2
Налбуфин	АД ср., мм рт. ст.	108±4	100±3*	101±4	101±3	101±3
Бупренорфин		111±3	109±3	106±3*	103±3	100±3
Морфин		113±3	104±3*	100±3	100±3	99±3
Налбуфин	ЧСС, уд/мин	82±4	72±2*	73±2	73±2	73±2
Бупренорфин		82±2*	81±2	79±2	77±2	75±2
Морфин		87±3	79±3	77±2	77±2	76±2
Налбуфин	ЧД, 1/мин	21±1	17±0,6*	17±1	18±1	18±1
Бупренорфин		22±0,3	22±0,5*	19±0,4	18±0,3	16±0,3
Морфин		22±1	18±1*	17±0,4	17±0,3	17±1
Налбуфин	SpO ₂ , %	96±0,5	92±0,5*	92±0,4*	92±0,6	92±0,5
Бупренорфин		96±0,4	95±0,4	94±0,5*	93±0,5*	93±0,5
Морфин		94±0,5	92±0,4*	91±0,4	91±0,5	92±0,5

* Достоверное различие между результатами по сравнению с исходными значениями (морфин, $p < 0,05$).

Подобная динамика прослеживается при мониторинговании системного АД. Введение налбуфина, бупренорфина и морфина пациентам с исходно нормальной величиной АД не приводило к изменению этого показателя в течение всего периода наблюдения. При обезболивании на фоне повышенных значений АД имеет место снижение АД сист. и АД диаст., ЧСС ($p < 0,05$) (табл. 33), при этом указанные показатели остаются на удовлетворительном уровне.

C. Lake (1982), H.A. Jamidar et al. (1987), применяя налбуфин интраоперационно, при ОИМ, приходят к заключению, что этот анагетик не оказывает отрицательного влияния на показатели центральной гемодинамики и его применение безопасно у данной группы больных. Положительное влияние налбуфина на гемодинамику у пациентов с кардиогенной болью отмечены в работах А.В. Панова и соавт. (1995), Е.В. Шляхто и соавт. (1995). Мы согласны с мнением R.A. Greenbaum (1984), E. Freye (1987) о целесообразности применения налбуфина в дозировке 10–30 мг, внутривенно для купирования ангинозных болей, обусловленных ОИМ.

При обезболивании бупренорфином P. Sganzerla et al (1987) рекомендуют применять его в случаях неосложненного ОИМ. Мы считаем, что бупренорфин следует с осторожностью вводить больным пожилого возраста, например, при ангинозном приступе. Кроме того, необходимо помнить, что начало действия бупренорфина, даже при парентеральном введении, наступает позднее по сравнению с морфином или налбуфином.

В целом, после применения всех анагетиков отмечалось уменьшение ЧД на 20–27% и SpO_2 с 94–96% до 93–92% ($p < 0,05$). Клинически значимого угнетения дыхания не наблюдалось ни у одного пациента, в том числе у тех, кому опиоидные анагетики вводили повторно.

Таким образом адекватное обезбоживание удается достигнуть у всех пациентов с болевым синдромом, обусловленным острой коронарной недостаточностью, однако скорость достижения эффекта налбуфина, морфина и бупренорфина различна. После применения налбуфина у пациентов с нестабильной стенокардией и подозреваемым ОИМ к 5–15 мин имеет место хороший обезболивающий эффект (95%), стабилизация гемодинамических параметров, улучшение психоэмоционального состояния. После применения бупренорфина выявляется отсроченный период наступления адекватного обезбоживания (23 ± 1 мин.). При этом беспокой-

ство пациентов из-за остающейся достаточно сильной боли может нарастать. В связи с этим у 30% больных возникает необходимость в дополнительном введении других анальгетиков неопиоидного ряда, например, метамизола. Приведенные отрицательные свойства бупренорфина в таких случаях устраняются, а глубина и длительность достигнутого адекватного обезболивания позволяет более спокойно осуществлять транспортировку пациентов в стационар.

У пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ после применения морфина к 15 мин у 95% отмечается хороший результат обезболивания, характеризующийся быстрым ($7 \pm 0,5$ мин) наступлением эффекта и его достаточной глубиной, устранением чувства страха и беспокойства. Однако при этом имеется выраженный седативный эффект, сохраняется бледность кожных покровов. Некоторым пациентам в связи с развитием брадикардии требуется мониторинг показателей гемодинамики, необходим постоянный контакт с ними.

Таким образом у пациентов с НС и подозреваемым ОИМ налбуфин так же эффективен, как морфин и может рассматриваться в качестве альтернативы традиционному применению промедола 20 мг или нейрелептанальгезии. Важными преимуществами налбуфина по сравнению с морфином, промедолом, фентанилом при этом являются: высокая безопасность при введении повторных доз до 50 мг (T.G. Trouton, A.A. Adgey, 1989), более редкое возникновение тошноты и рвоты, отсутствие существенного влияния на гемодинамику. Следует отметить, что налбуфин, являясь μ -опиоидным антагонистом, противопоказан наркоманам, поскольку его введение может привести к развитию у них абстинентного синдрома.

Обезболивание при травме опорно-двигательного аппарата. Для устранения боли или снижения ее интенсивности 72 пострадавшим (II группа), получившим травму опорно-двигательного аппарата, внутривенно вводили налбуфин в дозе 20 мг ($n=20$), бупренорфин — 0,3 мг ($n=25$) и морфин — 10 мг ($n=27$). Интенсивность боли через 5 мин после введения этих анальгетиков была одинаковой, составляя $7,8 \pm 0,3$; $7,8 \pm 0,2$ и $7,7 \pm 0,2$ баллов соответственно (рис. 35). К 15-ой мин интенсивность боли в группе больных, которым применяли бупренорфин, оставалась выше по сравнению с таковой у больных, получавших морфин и налбуфин, и составляла $6,5 \pm 0,2$; $3,9 \pm 0,4$; и $3,4 \pm 0,4$ баллов соответственно ($p < 0,05$).

Рис. 35. Д
но-двигате
фина, мор
* Достовер
пах пациен
морфин (р

Адекватно
стигнуто у
буфин, бу
К 30 ми
норфина
больных,
 $2,2 \pm 0,2$ и
отметить,
двигатель
лось. У бо
намически
(среднее
фин и мор
ветственн
ветственн
После в
место сни
ского АД,
ных значе
нормальн
клинически

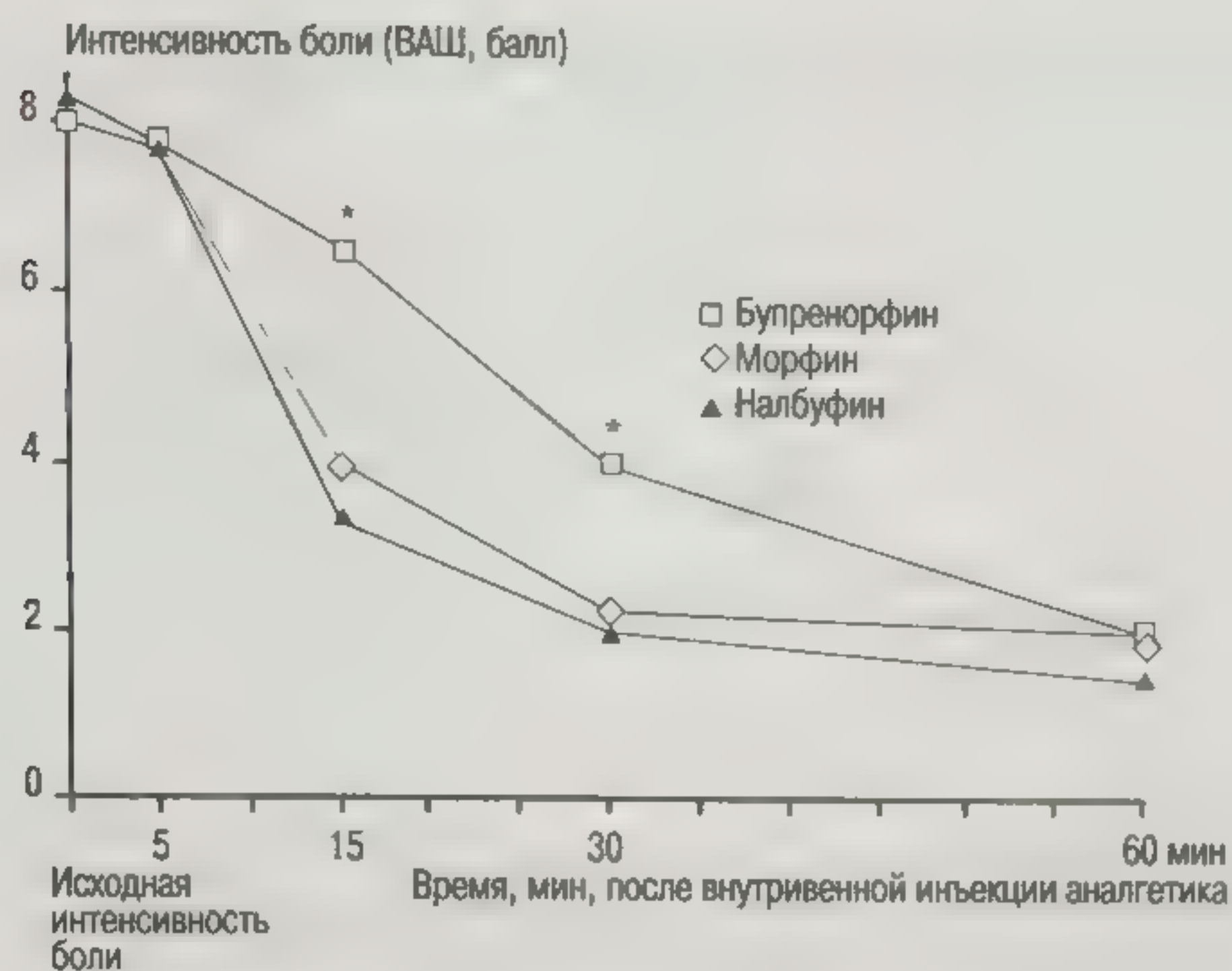


Рис. 35. Динамика интенсивности боли у пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата при применении налбуфина, бупренорфина, морфина.

* Достоверное различие в показателях интенсивности боли в группах пациентов, которым был применен бупренорфин, налбуфин и морфин ($p < 0,05$)

Адекватное обезболивание на 15 мин после введения достигнуто у 45, 36 и 52% пациентов, которым применяли налбуфин, бупренорфин и морфин соответственно.

К 30 мин после применения морфина, налбуфина и бупренорфина интенсивность боли по-прежнему различалась у больных, получавших эти препараты, и составила $2,0 \pm 0,1$; $2,2 \pm 0,2$ и $4,0 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что ни у одного из пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата полного обезболивания не отмечалось. У большинства из них (71%) регистрировался гипердинамический тип кровообращения: повышение системного АД (среднее АД у пациентов, получавших налбуфин, бупренорфин и морфин, составило 108 ± 3 ; 112 ± 3 ; 111 ± 4 мм рт.ст. соответственно) и тахикардия до 96 ± 4 ; 98 ± 4 и 101 ± 4 уд/мин. соответственно. (табл. 34).

После введения анальгетиков у пациентов всех групп имело место снижение повышенного систолического и диастолического АД, при этом АД ср. оставалось на удовлетворительных значениях. Тахикардия уменьшалась во всех группах до нормальных цифр. Ни у одного из пациентов не отмечалось клинически значимого угнетения дыхания.

Таблица 34. Изменение показателей системной гемодинамики и дыхания при обезболивании налбуфином, бупренорфином и морфином пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата ($M \pm m$)

Аналгетик	Показатель	Исходные значения	Время после введения аналгетика, мин			
			5	15	30	60
Налбуфин	АД сист., мм рт. ст.	147±4	133±2*	129±2	129±2	130±2
Бупренорфин		149±4	146±4	141±4	138±3	136±3*
Морфин		148±4	144±3	134±3*	130±2	129±2
Налбуфин	АД диаст., мм рт. ст.	97±3	81±2*	81±3	82±2	82±2
Бупренорфин		98±3	95±2	90±2*	86±2*	85±2
Морфин		100±2	98±2	87±2*	83±1*	82±1
Налбуфин	АД ср., мм рт. ст.	108±3	94±3*	92±3	93±3	93±2,6
Бупренорфин		112±3	109±3	105±3*	102±2	100±2
Морфин		111±4	108±2	99±3*	94±2*	94±2
Налбуфин	ЧСС, уд/мин	95±4	80±3*	77±3	81±3*	76±3
Бупренорфин		99±4	94±4	86±3*	81±3	79±3
Морфин		102±4	97±4	90±3*	82±3*	79±2
Налбуфин	ЧД, мин	19±1	19±0,3	18±1	18±1	18±1
Бупренорфин		19±1	19±1	19±1	19±0,3	18±0,3
Морфин		20±1	19±1	19±1	19±0,3	19±1
Налбуфин	SpO ₂ , %	94±0,6	93±0,5	92±0,5	93±0,6	93±0,5
Бупренорфин		94±0,6	94±0,5	93±0,6	93±0,5	93±0,7
Морфин		93±0,9	92±0,8	91±0,7	92±0,6	92±0,6

* Достоверное различие значений при сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$) в динамике.

Оценка переносимости бупренорфина, налбуфина и морфина. Нежелательные эффекты Все аналгетики (налбуфин, бупренорфин, морфин) обладали снотворным действием: от легкого до выраженной сонливости. При этом в целом частота их развития сравнима для каждого из указанных аналгетиков. Однако выраженный снотворный эффект, в связи с которым возникла необходимость постоянного контроля за сознанием больного, в 2 раза чаще имел место в группе, где применен морфин, по сравнению с таковым при использовании налбуфина и бупренорфина (48, 20 и 28% соответственно).

Тошнота и рвота зарегистрированы у 5% пациентов, получавших налбуфин, у 10% — бупренорфин и 30% — морфин.

Очевидно, что высокая частота развития нежелательных явлений (выраженное снотворное действие, тошнота и рвота) существенно ограничивают применение морфина у пациентов с ОКН, у пациентов пожилого возраста.

Из других встречающихся нежелательных явлений после применения бупренорфина возникает чувство жара у 12% и повышенная потливость — у 4% больных. Чувство жара и потливость после введения налбуфина имели место у 5 и 3% соответственно. Ни в одном случае нами не отмечено развития аллергических реакций.

Таким образом налбуфин и бупренорфин могут быть с успехом применены в случаях оказания догоспитальной помощи пациентам с острой болью, обусловленной ангинозным приступом или травмой. Эффективность указанных анальгетиков не уступает морфину. Тем не менее имеются и различия в действии сравниваемых опиоидов. Если время развития адекватного эффекта при применении налбуфина сравнимо с морфином и составляет в среднем $5 \pm 0,1$ мин, то при введении бупренорфина адекватное обезболивание более отсрочено и развивается в среднем на 23 ± 1 мин, что важно учитывать при транспортировке больного в стационар, при проведении экстренных болезненных процедур. У пациентов с болевым синдромом, сопровождающимся повышением АД, ЧСС и ЧД, налбуфин и бупренорфин приводят к положительной динамике — к снижению или нормализации этих показателей. При нормальных исходных значениях указанных показателей после введения анальгетиков нами не отмечено их изменений в течение всего периода наблюдения.

При остром болевом синдроме, обусловленном ОКН и травмой, налбуфин и бупренорфин вызывают у больных значительно меньше, по сравнению с морфином, нежелательных явлений (тошнота, рвота, выраженный снотворный эффект).

Учитывая изложенное, следует подчеркнуть, что проблема обезболивания в СНМП при инфаркте миокарда, ангинозных болях, у пациентов с травматическими повреждениями стоит особенно остро, поскольку дифференцированный подход к применению анальгетиков у этих групп больных разработан недостаточно. Существующие рекомендации не всегда полно рассматривают весь спектр обезболивающих средств и методов их применения. Так, КПО у пациентов с ОИМ (R.J. Eltringham et al., 1983) разработано явно недостаточно.

Очевидно, что все клинические ситуации предусмотреть трудно, но разработать "единую схему" назначения анальгетика для пациентов с острой болью, стандарт для различных состояний — одна из важнейших задач.

На наш взгляд, основой для выбора анальгетика является понимание патогенеза болевого синдрома, знание механизмов действия различных анальгетических средств и, в первую очередь, опиоидных и неопиоидных препаратов, особенностей их фармакокинетических и фармакодинамических свойств у пациентов различных возрастных групп, страдающих сопутствующими заболеваниями, при наличии нарушений в кардио-респираторной и других системах организма.

У пациентов пожилого возраста с болевым синдромом средней интенсивности, обусловленным стенокардией, изолированной травмой, у больных с кардио-респираторной недостаточностью и без нее предпочтение следует отдавать трамадолу или налбуфину. Трамадол отличается безопасностью применения у пациентов с имеющимися нарушениями в системе кровообращения, у больных с потенциальной возможностью угнетения дыхания (больные с ХОЗЛ, страдающих ожирением, синдромом сонного апноэ). Налбуфин характеризуется высокой безопасностью в отношении влияния на системную гемодинамику и дыхание при введении повторных доз ("эффект потолка").

При сильном болевом синдроме может применяться налбуфин, бупренорфин или морфиноподобная группа препаратов (промедол, морфин, фентанил). В этом случае следует соблюдать осторожность у пациентов пожилого и старческого возраста, у больных с легочной, легочно-сердечной недостаточностью. Хотя бупренорфин обладает мощным обезболивающим действием, следует отметить отсроченность начала анальгетического действия, его способность угнетать дыхание у пациентов пожилого возраста. Данные аспекты несколько ограничивают его применение как в условиях клиники, так и в условиях оказания экстренной догоспитальной помощи (СНМП, медицине катастроф, военной медицине).

Важно, на наш взгляд, вопрос повышения эффективности обезболивания путем сочетанного применения анальгетиков, различающихся по механизму действия (морфин и пропактамол, трамадол и кеторолак), а также лекарственных средств, потенцирующих их обезболивающее действие (нейролептические средства, антидепрессанты и т.д.).

ЗАКЛЮЧ

Проблеме
организма по
1963). Оптима
ности фарма
15-20 лет ос
ницистов. Оп
дущей групп
гическим вме
то же время
тельной, что
щиеся по вл
по выраженн
намическим
менее их объ
ние с опиои
анальгетиков
терапии боли
догоспиталь
тастроф, вое
страдающих
респираторн
леванями, н
нести такие
При введе
той недостат
карда катехо
ний произво
ной гемодин
Эффектив
от многих с
ишемическа
дения анальг
нол и бупрен
щим действи
венно ограни
ниях в услов
ченным разв
ния бупрено
цинской пом
ние бупрено

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблеме острой боли, ее влиянию на различные системы организма посвящено немало исследований (С.М. Дионесов, 1963). Оптимизация эффективности и повышение безопасности фармакотерапии острой боли являются в последние 15–20 лет основными направлениями в исследованиях клиницистов. Опиоидные аналгетики по-прежнему остаются ведущей группой в лечении острой боли, обусловленной хирургическим вмешательством, инфарктом миокарда, травмой. В то же время сама группа опиоидов стала настолько значительной, что включает аналгетики, существенно различающиеся по влиянию на системную гемодинамику и дыхание, по выраженности наркотического потенциала, по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам и т.д. Тем не менее их объединяет единый механизм действия — связывание с опиоидными рецепторами. Синтез новых опиоидных аналгетиков значительно расширил возможности фармакотерапии боли. Наш опыт показывает, что в условиях оказания догоспитальной медицинской помощи (СНМП, медицина катастроф, военная медицина) у пациентов пожилого возраста, страдающих ожирением, ХОЗЛ, у больных с низкими кардиореспираторными резервами и другими соматическими заболеваниями, к наиболее безопасным аналгетикам следует отнести такие опиоиды, как налбуфин и трамадол.

При введении трамадола пациентам с сердечно-сосудистой недостаточностью, на фоне инотропной поддержки миокарда катехоламинами не выявлено существенных изменений производительности сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики.

Эффективность аналгетиков широко варьирует и зависит от многих факторов: причины боли (послеоперационная, ишемическая, травматическая), ее интенсивности, пути введения аналгетика, дозы и т.д. Такие аналгетики, как буторфанол и бупренорфин обладают более мощным обезболивающим действием, но имеют ряд недостатков, которые существенно ограничивают их применение при неотложных состояниях в условиях СНМП, у пациентов с ОЖН. В связи с отсроченным развитием обезболивающего эффекта после введения бупренорфина может затянуться период оказания медицинской помощи вне стационара. Нами показано, что введение бупренорфина пациентам пожилого возраста вызывает

снижение легочной вентиляции, сопровождающееся гиперкапнией и гипоксемией. Буторфанол обладает психотомиметическим действием, что приводит к развитию нежелательных явлений у 8–11% больных в зависимости от метода введения.

Создание новых анальгетических средств направлено не только на синтез селективных опиоидных анальгетиков, но и на получение лекарственных средств, ингибирующих в периферических тканях и ЦНС образование простагландинов. Известно, что важную роль в механизме формирования боли при хирургических вмешательствах играют вещества простагландинового и кининового ряда, которые являются прямыми нейрохимическими медиаторами боли, возбуждающими периферические болевые рецепторы. Кинины обладают свойствами антагониста опиатов и, следовательно, препятствуют развитию их анальгетического эффекта (R. Massei et al., 1986).

В наших исследованиях установлено, что даже при применении сильных опиоидных анальгетиков в максимальных дозах не всегда удается достигнуть адекватного обезболивания. Увеличение дозы опиоида усиливает частоту развития нежелательных реакций.

Еще 15–20 лет назад возможность применения в качестве основного анальгетика представителей группы НПВП у пациентов с острой болью представлялась бы сомнительной. Успехи фармакологии за последние два десятилетия привели к созданию новых препаратов для парентерального введения из группы НПВП (кеторолака, кетопрофена, лорноксикама), выделяющихся своей анальгетической активностью, которые сегодня наравне с опиоидными анальгетиками могут применяться при острой боли (послеоперационная боль, ожоги, травма, почечная колика и т.д.). По сравнению с опиоидами их основные преимущества — минимальное влияние на состояние систем кровообращения и дыхания, отсутствие наркотического потенциала. Обусловленное обезболивающим действием НПВП снижение потребности на 30–50% опиоидных анальгетиков у пациентов с острой болью является принципиальным положением, обосновывающим возможность альтернативного подхода в выборе анальгетических средств.

Наше мнение основывается на семилетнем опыте применения кеторолака, обладающего сравнимым с опиоидными анальгетиками (трамадол, промедол, налбуфин, просидол) обезболивающим действием. Если 5 — 7 лет назад анальгетик

с подобной а
для внутриве
большее числ
ми возможен

Дифферен
НПВП для вн
лю — новое
зять, что рез
ным анальгет
Международн
далеком буду
идных анальг
станет только
нутых анальг
средств, обла
исследования
вает адекватн
послеоперац
опиоидными
тоту хороших
лательные эф

Не менее и
сочетания ан
собными пот
ве компонент
кие, снотвор
торы Ca^{2+} ка

Важно под
патогенетиче
ния показыва
вания будет в
того или иног
кое лечение б
сятилетнего
средств у па
принципы, ко

Активно об
лгезии, особ
ческой после
кой). Данны
или иных лек
тиворечивы и

с подобной анальгетической активностью был единственным для внутривенного применения, то сегодня появляется все большее число представителей этой группы, и уже между ними возможен выбор.

Дифференцированный подход к применению различных НПВП для внутривенного введения пациентам с острой болью — новое и перспективное направление. Достаточно сказать, что результаты применения препаратов НПВП с сильным анальгетическим действием активно обсуждаются на Международных конгрессах по боли. Не исключено, что в недалеком будущем основанием к назначению сильных опиоидных анальгетиков (наркотических средств) при острой боли станет только непереносимость и неэффективность упомянутых анальгетиков группы НПВП или других лекарственных средств, обладающих обезболивающим действием. В наших исследованиях кеторолак в качестве монотерапии обеспечивает адекватное обезболивание у 74–93% больных в раннем послеоперационном периоде. Назначение его в сочетании с опиоидными анальгетиками дает возможность повысить частоту хороших результатов обезболивания, уменьшить нежелательные эффекты.

Не менее интересным направлением представляется идея сочетания анальгетиков с лекарственными средствами, способными потенцировать обезболивающий эффект. В качестве компонентов такой анальгезии могут быть нейролептические, снотворные, центральные α_2 -адреномиметики, блокаторы Ca^{2+} каналов.

Важно подчеркнуть неоспоримость главенствующей роли патогенетического подхода в лечении боли. Наши исследования показывают, что шанс на успешный результат обезболивания будет выше там, где наряду с обоснованным введением того или иного анальгетика будет применяться патогенетическое лечение болезни как таковой. На основании более чем десятилетнего опыта изучения различных анальгетических средств у пациентов с острой болью нами сформулированы принципы, которые отражают наше мнение по этой проблеме.

Активно обсуждается вопрос о роли "упреждающей" анальгезии, особенно в формировании фантомной боли, хронической послеоперационной (например постторакалотомической). Данные, доказывающие преимущества введения тех или иных лекарств с "упреждающей" целью, несколько противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Мы придержи-

ваемся принципа раннего начала фармакотерапии острой боли.

Направлениями в совершенствовании эффективности лечения боли остаются: разработка новых лекарственных форм, создание анальгетика с коротким (управляемым) или пролонгированным избирательным обезболивающим действием. Для анальгетиков группы НПВП — низкое соотношение активности циклооксигеназы-1/циклооксигеназы-2.

Оптимизация эффективности — это не только создание новых анальгетических средств, но и разработка совершенных методов и способов их применения. С внедрением оригинальных лекарственных форм и методов обезболивания тесно связаны вопросы безопасности, особенно у пациентов пожилого возраста, с низкими кардиореспираторными резервами, у больных, страдающих ожирением и др. Причиной недостаточной эффективности применяемых рутинно схем назначения анальгетиков "при болях" или "планово" в раннем послеоперационном периоде является назначение больным опиоидов в стандартных дозах, которые, по нашим данным, у 36–59% оказываются недостаточными.

Применение контролируемого пациентом обезболивания позволяет улучшить эффективность проводимой обезболивающей терапии, особенно у пациентов с острой болью. Достижение адекватного обезболивания на протяжении всего периода наблюдения отмечено нами у 82–95% больных. Основные преимущества КПО перед традиционным назначением анальгетиков: обеспечение эффективного обезболивания согласно индивидуальным потребностям больного, быстрое достижение желаемого эффекта малыми дозами, сокращение времени, в течение которого пациент находится без обезболивания, экономия времени медицинского персонала, снижение частоты развития побочных эффектов. По-видимому, важное значение в эффективности метода играет психологический фактор, поскольку пациент уверен, что в любой момент самостоятельно может "справиться с болью". Неотъемлемым требованием для проведения данной методики является адекватное сознание больного.

Конечно, не совсем правильно считать, что проблему боли можно решить только созданием "новых технологий". В повышении эффективности обезболивания не менее важен вопрос организации в ведущих клиниках, в многокочных больницах служб, занимающихся исключительно данной проблемой.

Эфф
смот
рива
косв
тель
ские
Ос
1.
пато
2.
рее.
3.
показ
с инт
респ
4.
вии п
базис
осуш
"по-тр
руемо
5. Н
дения
при о
ентом
6. К
чаях п
мой, у
дейст
7. Д
могут
кие ан
8. П
нать с
препар
тью (к

Эффективность проводимой обезболивающей терапии, несмотря на некоторую условность такого выделения, рассматривается в качестве одного из основных факторов, прямо или косвенно влияющих на частоту и тяжесть осложнений, длительность пребывания больного в стационаре, на экономические затраты.

Основные принципы фармакотерапии острой боли

1. При лечении острой боли должна быть предусмотрена патогенетическая терапия.

2. Боль должна быть устранена как можно раньше и быстрее.

3. Выбор опиоидных анальгетиков при отсутствии противопоказаний должен быть сделан прежде всего в соответствии с интенсивностью болевого синдрома, состоянием кардиореспираторной системы, возрастом больного.

4. Назначение представителя группы НПВП (при отсутствии противопоказаний) должно рассматриваться в качестве базисной терапии острой боли, при этом его введение может осуществляться в виде постоянной внутривенной инфузии, "по-требованию", планового назначения, методом контролируемой пациентом анальгезии.

5. Наряду с рутинными способами парентерального введения анальгетиков (подкожно, внутримышечно, внутривенно) при острой боли может применяться контролируемая пациентом анальгезия.

6. Контролируемая пациентом анальгезия показана в случаях послеоперационной боли, у пациентов с ожогами, травмой, у больных, находящихся в сознании, готовых к взаимодействию с врачом в проведении этого метода.

7. Для проведения контролируемой пациентом анальгезии могут применяться опиоиды, НПВП и другие ненаркотические анальгетики.

8. При отсутствии противопоказаний необходимо начинать с назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающих сильной анальгетической активностью (кеторолак, кетопрофен, лорноксикам).

*Перечень основных анальгетических средств
для парентерального применения, доступных в РФ*

Международное название	Торговое название	Фирма
Ацетилсалицилат	Аспизол	Bayer
	Ласпал	Synthelabo Groupe
Альфентанил	Рапифен	Janssen Pharmaceutica
Бупренорфин	Бупремен	Menon Pharma
	Сангезик	Rusan Pharma
	Торгезик	Torrent
Буторфанол	Стадол	Bristol-Myers Squibb
	Бефорал	Lechiva
	Морадол	ISN Pharmaceuticals, Inc.
Валорон	Тилидин	Parke-Davis
Диклофенак	Вольтарен	Novartis
Дипидолор	Пиритрамид	GEDEON RICHTER
Кетопрофен	Орувель	Rhone-Poulenc Rorer
Кеторолак	Торадол	Roche
	Кетанов	Ranbaxy
	Кеторол	Dr.Reddy's Lab.
	Нато	Natco Pharma
	Торолак	Lupin
Лорноксикам	Ксефокам	Nicomed
Метамизол	Анальгин	Акрихин, Московская фармацевтическая фабрика, Полифарм, Мосхимфармпрепараты
Метамизол+питофенон+ фенпивериний бромид	Баралгин	Hoechst
Морфин	Спазмалгин	Torrent
Налбуфин	Морфин	Московский эндокринный завод
Налоксон	Нубаин	Du Pont Pharma
Пентазоцин	Наркан	Du Pont Pharma
	Фортвин	Ranbaxy
	Фортрал	Krka
Промедол	Промедол	Московский эндокринный завод
Пропацетамол	Про-эффералган	UPSA Lab.
Просидол	Просидол	НИХФИ
Суфента	Суфента	Janssen Cilag
Трамадол	Трамал	Grunenthal
	Трамадол	Krka
	Трамал	Polfa
	Маброн	Medochemie
	Синтрадон	Zdravle
Фентанил	Фентанил	GEDEON RICHTER
		Polfa

Список литературы¹

1. Аббакумов В.В., Зюляева Т.П., Прокопенко М.И. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных в ранние сроки после операций АКШ // Анест. и реан. — 1990 — №6. С. 3–6.
2. Бунятян А.А., Трекова Н.А. и соавт. // Материалы IASP Publications, 1996, P. 316.
3. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. — М.: Медицина. — 1997. — 280 с.
4. Герасимова Л.И. Основные принципы лечения больных в острых периодах ожоговой болезни // Анестезиология и реаниматология. — 1995. — №4. — С.19–24.
5. Голиков А.П. Боль и обезболивание в неотложной кардиологии // Терапевтический архив. — 1994. — Т. 66. — № 10. — С. 6–10.
6. Голиков А.П. Обезболивание в неотложной кардиологии // Вестник интенсивной терапии. — 1992. — С. 62–65.
7. Голиков А.П. Актуальные вопросы диагностики и терапии неотложных состояний в кардиологии на догоспитальном и раннем госпитальном этапах в Москве // Сборник статей, посвященных 75-летию со дня основания станции скорой и неотложной медицинской помощи города Москвы. — 1994. — С. 19–22.
8. Дионесов С.М. Боль и ее влияние на организм человека и животного. — Москва.: Медгиз. — 1963. — 360 с.
9. Лебедева Р.Н., Бондаренко А.В., Аббакумов А.В. и др. Клиническое применение трамала у больных в раннем послеоперационном периоде. // Анестезиология и реанимация. — 1989. — С. 50–54.
10. Лебедева Р.Н., Бондаренко А.В., Никода В.В. и др. Клинические аспекты применения нубаина, трамала, моралола у больных в раннем послеоперационном периоде. // Анестезиология и реанимация. — 1992. — № 2. — С.3–7.
11. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Опиоидные анальгетики — дифференцированный подход в использовании у больных с острой болью // Терапевтический архив. — 1994. — Т. 66. — № 10. — С. 3–5.
12. Лебедева Р.Н., Никода В.В., Сандриков В.А. Оценка эффективности и безопасности применения налбуфина гидрохлорида у больных в раннем послеоперационном периоде // Анестезиология и реанимация. — 1994. — № 2. — С. 31–34.
13. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Контролируемая пациентом аналгезия как метод послеоперационного обезболивания // Анестезиология и реанимация. 1996. № 1. С. 66–71.
14. Лебедева Р.Н., Маячкин Р.Б., Никода В.В. Методы применения кеторолака трометамин у больных в раннем послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — №5. — С.98–102.

¹ Указаны основные работы

15. Малиновский Н.Н., Лебедева Р.Н., Никода В.В. Проблема острой боли в послеоперационном периоде// Хирургия. — 1996. — № 5. — С.30–35.
16. Михайлович В.А., Игнатов И. Д. — Болевой синдром. Л.: Медицина, 1990 — 326 с.
17. Новиков Г.А. Основы паллиативной помощи онкологическим больным с хронической болью. Дисс... д-ра мед.наук. — М.: 1994. — 224 с.
18. Осипова Н.А. Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии.-Л.: Медицина. — 1988.
19. Осипова Н.А., Петрова В.В., Новиков Г.А. и др. Норфин в онкологической практике // Анестезиология и реанимация. — 1992.
20. Осипова Н.А. Современные принципы клинического применения анальгетиков центрального действия// Анестезиология и реанимация. — 1994. — №.4. — С. 16–20.
21. Осипова Н.А., Береснев В.А., Абузарова Г.Р. и др. // Нестероидные противовоспалительные препараты (ацелизин) в послеоперационном обезболивании и интенсивной терапии// Анестезиология и реаниматология. — 1994. — № 4. — С.41–45.
22. Петровский Б.В. Обезболивание// Природа. — 1960. — № 7. — С. 13.
23. Петровский Б.В., Бунятян А.А., Цибуляк В.Н. Состояния и перспективы лечения болевого синдрома// Вестник АМН СССР. — 1980. — № 9. — С. 3–7.
24. Рябов Г.А., Семенов В.Н., Терентьева Л.М. и др. Экстренная анестезиология. — М.: Медицина, 1983. — С.304.
25. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. — М.: Медицина. — 1991.
26. Чиченков О.Н. Анальгетические свойства различных лигандов опиоидных рецепторов.// Анестезиология и реанимация. — 1994 — №4. — С. 5 — 8.
27. Alon E., Atanassoff P.G., Biro P.// Intravenous postoperative pain management using Nalbuphine and Tramadol. A combination of continuous and patient-controlled administration// Anaesthesist // 1992 Feb-41(2)-pp.83–7.
28. Angell M. The quality of mercy// N. Engl. J. Med. — 1982 — V. 306.
29. Austin K.L., Stapleton J.V., Mather L.E.// Relation between blood meperidine concentration and analgesic response// Anesthesiology// 1980 — 53 — pp. 460–6.
30. Ballantyne J.C., Carr D.B., Chalmers T.C. et al. // Postoperative patient-controlled analgesia: Meta-analyses of initial randomized control trails// J.Clin.Anesth.- 1993 May-Jun — 5(3)- pp.182–93.
31. Barie P.S. An open-labeled multicenter assessment of buprenorphine in postoperative patients with moderate to severe pain// Clinical Perspectives-1987- №. 12 — p. 76–80.
32. Beaver W.T., Feise G. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1978-V.204- p.487–496.
33. Bender L. et al. / Post-operative patient-controlled analgesia in children// Pediatric Nursing// 1990 — 16(6)- pp.549–54.

34. Be
ative lap
Therapeu
35. Be
p.160–16
36. Bo
Dubner R
1983 P. 16
37. Bo
PM, Stew
38. Bo
39. Bo
controlled
Can.J.Ana
40. Bo
1987-№5
41. Br
compariso
study// Int
42. Bu
and pharm
Vol.39, №
43. B
Anaesthes
44. Bu
P.319–32
45. Bu
the morph
ketorolac
46. Ca
J. Pain. S
47. Ca
Surgery//
48. Ce
infarcto m
49. Ch
tered by
50. Ch
Anaesthes
51. Ch
P. 30–33.
52. Ch
53. Ch
postopera

34. Bennett R.L., Baumann T., Batenhorst R.L./Morphine titration in postoperative laparotomy patients using patient-controlled analgesia// Current Therapeutic Research// 1982 — 32- pp.45-52
35. Bennett R.L. Blackwell Scientific Publications.- 1985.-Oxford.-P.170-179.- P.160-169.
36. Bonica J.J. Current status of postoperative pain therapy. В кн.: Yokota T., Dubner R..Current topics in pain research and therapy. Exerpta Medica, Tokyo, 1983 P. 169-189.
37. Bonica J.J.: Foreword. In: Pain Management in Emergency Medicine. Paris PM, Stewart R.D. (Eds). Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1988, p.12.
38. Bosek V., Miguel R. Year book of Pain — 1995 — P.144-147.
39. Boulanger A., Chointere M., Roy D. et al. Comparison between patient-controlled analgesia and intramuscular meperidine after thoracotomy// Can.J.Anaesth. — 1993 May — 40(5 pt .1)-pp.409-15.
40. Bovill J.G. Which potent opioid? Important criteria for selection// Drugs-1987-№5- p. 520-530.
41. Bressan M.A. et al.// Analgesic treatment in acute myocardial infarction: a comparison between indoprofen and morphine by a double-blind randomized pilot study// Int-J-Clin-Pharmacol-Ther-Toxicol. -1985 — Dec; 23(12) — pp. 668-72.
42. Buckley M.-T., Brogden R. N. Ketorolac: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. // Drugs — 1990- Vol.39, № 1.-P.86-109.
43. Budd K. High dose buprenorphine for postoperative analgesia// Anaesthesia-1981-N9- p.900-903.
44. Bullingham R.E., Jacobs O.L., McQuay H.J.// New York.-1986.- P.319-324.
45. Burns J.W., Aitken H.A., Bullingham R.E. et al// Double blind comparison of the morphine sparing effects of continuous and intermitten i.m. administration of ketorolac//Br. J. Anaesth — 1991 — Vol. 67 — p.235-238.
46. Campora F., Merini L., Pace M. The incidence of narcotic induced emesis// J. Pain. Symptom Manage.-1991-N. 7 — p. 428-430.
47. Cannon C.R. Patient-controlled analgesia (PCA) in Head and Neck Surgery// Otolaryngol. Head Neck Surg.// 1990 Nov//103 (5 pt.1) pp.748-51.
48. Cecchi C.A., Bacci G., Battelli P.C. et al. Buprenorfina e pentazocina nell infarcto miocardico acuto.//G.Ital.Cardiolo.-1988-N.9 — p.745-747.
49. Chambers J.A., Guly H.R. Prehospital intravenous nalbuphine administered by paramedics // Resuscitation. — 1994. — 27 (2). — P. 153 — 158.
50. Choiniere M., Grenier R., Paquette C. Blind study in burn patients.// Anaesthesia// 1992 Jun.- 47(6) — pp.467-72.
51. Chrubasik J. // Anaesth. Intensivther. Notfallmed. — 1984.- Vol. 19.- P. 30-33.
52. Chrubasik J., Wiemers K.// Anesthesiology.- 1985.- Vol.62.- P. 263-267.
53. Christensen P.A., Noreng M., Andersen P.E. et al. Electroacupuncture and postoperative pain// Br.J.Anaesth.// 1989 Mar.-62(3) — pp.258-62.

54. Citron M.L., Kalra J.M., Selizer V.L. et al. // Patient-controlled analgesia for cancer pain: A long-term study of inpatient and outpatient use. // Cancer-Invest. // 1992 — 10.-50-335-41.
55. Cohen F.L. Postsurgical pain relief. Patients' status and nurses' medications choices. // Pain.-Vol. 9.- 1980.- P. 265-274.
56. De Castro J., Andrien S. Boogarts. Buprenorphine. Ars medici: New drugs Series // 1982 — N 1 — p. 1-180.
57. Dickenson A.H., Puig M.M., Hill R.G. // Drug Discovery in Analgesia // II Congress of the European Federation of IASP Chapters — Pain in Europe — Abstract Book — Barcelona 1997 — p. 300.
58. Dobkin A.B. Buprenorphine hydrochloride: determination of analgesic potency // Canadian Anaesth. Soc. J. - 1977 - N. 24 - p. 186-194.
59. Domanski M.J., Topol E.J. Cardiogenic shock: current understandings and future research directions // The American journal of cardiology. - 1994. — Volume 74. — P. 724-726.
60. Dudzaak K. Reversal of fentanil-induced respiratory depression with nalbuphine. В кн: Nalbuphine. Proceedings of a Symposium held on the 8th World Congress of Anaesthesiologists. Manila-1984-p.28-38.
61. Dundee J.W. Problems associated with strong analgesics. В кн.: Marcus A.W., Whittle B. Pain. New perspectives and management. Churchile Livingstone. - 1977-p. 57-62.
62. Egbert A.M., Parks L.H., Short L.M. et al. Randomized trail of postoperative patient-controlled analgesia vs intramuscular narcotics in trail elderly men // Arch. Intern. Med. // 1990- Sep. - 150(9) — pp. 1897-903.
63. Egbert A.M., Lampros L.L., Parks L.H. Effects of patient-controlled analgesia on postoperative anxiety in elderly men // Am. J. Crit. Care // 1993 Mar- 2(2), pp. 118-24.
64. Eltringham R.J., Jones M.B., Burlingham A.N., Smith G.B. Patient controlled analgesia following myocardial infarction // Intensive care med. — 1983. — 9(3). — P. 142-143.
65. Evans J.M., Rosen M., MacCarthy J. et al. Lancet.- 1976.- Vol. 1- P. 17-18.
66. Fahmy N.R., Sunder N., Roberts J.T. Nalbuphine: Hemodynamic effects and efficacy in supposing reflex activity in balanced anesthesia. // Anesth. Analg. - 1982- V. 61-p. 184-189.
67. Ferrari H.A., Fuson R.L., Durt S.J. The relationship of the anaesthetic agent to postoperative analgesic requirements. // South. Med. - 1969-V. 62- p. 1201-1203.
68. Fleming B.M., Coombs D.W. A survey of complications documented in a quality-control analysis of patient-controlled analgesia in the postoperative patient // J. Pain. Symptom. Manage // 1992 Nov-7(8)- pp. 463-9.
69. Forasstiere E.M.A., Angelo P. Di, Callegaro E. et al. Postoperative analgesia: Preoperative vs Postoperative Propacetamol // II Congress of the European Federation of IASP Chapters - Pain in Europe - Abstract Book - Barcelona, 1997. - p. 141.
70. Forrest J.B., Camu F. Pain management in the At-Risk Patient - Chester: Adis Int., 1993 - pp. 22

71. *Frensel W., Kursten F.W.* Lornoxicam. A novel highly potent anti-inflammatory and analgesic agent. Clinical investigator's brochure. 8th edn. Internal report, Hafslund Nycomed Pharma, June 1995.

72. *Freye E.* Opioid agonists, antagonists and mixed narcotic analgesics - Springer Verlag - 1987

73. *Freye E.* Opioids and NSAIDs//*Anaesthesist*-1995-V.44-suppl.2 (Sept.) - p.149.

74. *Freye E.* Opioids in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika. - Springer Verlag-1995

75. *Goldstein D.S.* Neurotransmitters and Stress// *Biofeedback and Self-Regulation*-1990-V.15-N. 3 -p.243-271

76. *Graves D.A., Arrigo J.J., Foster T.S. et al.* Relation between morphine concentrations and pharmacologic effects in postoperative patients using patient-controlled analgesia// *Clin.Pharm.*// 1985 - 4-pp.41-7.

77. *Greenbaum R.A., Chan K.L., Evans T.R., Symons C.* The use of nalbuphine after myocardial infarction // Opioid agonist / antagonist drugs in clinical practice. - Excerpta Medica. — 1984. - P. 123-132.

78. *Grill S., Lasalle C., Coustin M. T.* The use of buprenorphine in the postoperative period in heart surgery// *Can. Anesthesiol.*-1989-N2-p.89-93.

79. *Grover E.R., Heath M.L.* Patient-controlled analgesia: A serious incident// *Anaesthesia*// 1992 May - 47(5) - pp402-4.

80. *Hamon G., Jouquey S.* Kappa agonists and vasopressin reaction// *Horm.Res.*-1990-V.34-p.129-132.

81. *Harmer M., Rosen M., Vickers M.D.*//Eds.:P.C.A.// Oxford England - Blackwell Sci. Publ. 1985.

82. *Hayes M.J., Fraser A.R., Hampton J.R.* Comparing buprenorphine and diamorphine in suspected myocardial infarction// *Br.Med.J.* — 1979-11-p.300-305.

83. *Herlitz J., Hjalmarson A., Waagstein F.* Treatment of pain in suspected acute myocardial infarction — current views on .therapeutical alternatives//*Lakartidningen*.-1988.-85(5).- P.340-342.

84. *Herlitz J.* Analgesia in myocardial infarction // *Drugs*.- 1989. - 37 (6). - P. 939-944.

85. *Hill H.F., Chapman C.R., Kornell J.A.*// *Pain* .- 1990.- Vol. 40.- P. 121-129.

86. *Hillis W.S., Jamieson R.R.* Uses and constraints of opioid drugs in myocardial infarction // Opioid agonist / antagonist drugs in clinical practice. Proceedings of a symposium torquay -28th September,1983. -Excerpta Medica, 1984. - P. 59-68.

87. *Hitchcock M., Ogg T.W., Camu F.*// Pain management (Acute Postoperative Pain Management in Day-Case Surgery Patients).- 1994 - p.10.

88. *Hoskin P.J., Hauks G.W.* Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states.//*Drugs*-1991-N.3-p.326-344.

89. *Hug C.C.* Hemodynamic effects of opioids // *Anesthesia and the heart patient*. - Stoneham : Butterworths. - 1988. - P. 9-14.

90. *Hug C.C.* Opioids: clinical use as anesthetic agents // *Journal of pain and symptom management*. - 1992. - P. 350-354.

91. Ikeda A., Hirata A., Mijazaki K. et al Clinical effect of buprenorphine in uretral colic// Hinyokika-Kiyo-1991 -N 4 - p.619-623.
92. Ilias W., Jansen M.//Pain contol after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol.// Br. J. Clin. Pract. - 1996 - 50 - pp.197-202.
93. Irwin M., Gillespte J.A., Morton N.S. Evaluation of a disposable patient-controlled analgesia device in children.// Br.J.Anaesth.// 1992 Apr.-68(4)-pp.411-3.
94. Jamidar H.A., Crooks S.W., Adgey A.A.J. Nalbuphine versus diamorphine early in the course of suspected myocardial infarction// Eur.Heart J. - 1987 - V.8-pp.597-602
95. Jasinski D.R., Mansky P.A. Evaluation of nalbuphine for abuse potential// Clin. Pharmacol., Ther.-1972-N 1-p.78-84.
96. Jasinski D.R. Opioid receptors and classification // Opioid agonist / antagonist drugs in clinical practice.-Excerpta Medica,1984.- P.24-30.
97. Julien M.R. Nalbuphine antagonism of opiate-induced respiratory depression// Anesth.Rew.-1985-N.6-p.29-32.
98. Kammel M.M., Geddes J.C. A comparison of buprenorphine and pethidine for immediate postoperative pain relief by the i.v. route// Br. J. Anaesth. — 1978 — V.50 — p.599-603.
99. Karch, Lasagna // J. Am. Med. Assoc. 1975; 234, N 12:1236-1241
100. Katz J., Jackson M., Kavanagh B.P. and Sandler A.N. Acute Pain after Thoracic Surgery Predicts Long-Term Post-Thoracotomy Pain //The Clinical J. of Pain - 1996 - V12:1- pp.50-55.
101. Kaul S., Abbott R.D. Evaluation of chest pain in the emergency department// Annals of Intern. Med. -1994.- Vol. 121. - 12.- p. 976-7.
102. Kay B., Krishan A. On-demand nalbuphine for postoperative pain relief.// Acta Anaesthesiol. Belg.-1986- V37-p.33-37.
103. Keeri-Szanto M.// Can.Anesth.Soc.J.-1971.-Vol. 18.-P. 581
104. Keeri-Szanto M.//Surg. Gynecol. Obstet.- 1972 - Vol. 134.-P. 647-651.
105. Keeri-Szanto M.// Pain.- Anesthesiology Review.- 1976.- Vol.3.- P. 19-21
106. Keeri - Szanto M.// Pain.- 1979.- Vol. 6.- P. 217-230.
107. Kehlet H.//Postoperative Pain// In: Care in the ICU // Publ.Sci.Amer.Inc. 1988// Chapter 12 - pp.1-12.
108. Kehlet H.// Surgical stress: The role of pain and analgesia// Br.J.Anaesth.-1989 - Vol.63 - pp.189-195.
109. Kehlet H., Mather L.E. (Eds). The value of NSAID in the management of postoperative pain // Drugs -1992 Vol.44: Suppl. 5- pp.1-63
110. Kehlet H. Postoperative Pain// Basel : Reinhardt Druck ,1995- pp.- 48
111. Kenady D.E., Wilson J.F., Schwartz R.W. et al.// A randomized comparison of patient-controlled versus standard analgesic requirements in patient undergoing cholecistectomy// Surg.Gynecol-Obstet. // 1992 Mar.// 174 (3) - pp.216-20.
112. Kenny G.N., Mcardle C.S., Aitken H.H.// Parenteral Ketorolac: Opiate-sparing effect and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative

patient./
McArdle
113.
Administ
Intramus
Manager
114. A
sia// Ana
115. A
surgery//
116. A
Am.J.Hos
117. L
for pain r
pp. 194-
118. L
nalbuphin
V. 57 - p.4
119. A
nist in pig
120. L
Tramadol
9-th Euro
121. L
spective a
Anaesth -
122. L
technique
123. M
Australian
- pp. 417
124. M
respirator
N. 9- p.34
125. M
126. M
of one tec
meperidin
127. M
P. 2513-2
128. M
129. M
blind stud
1992 Jul -
controlled
Br.J.Anaes

patient.//Pharmacotherapy// 1990 - 10(6, pt. 2) - pp.127S-131S. Kenny G.N.C., McArdle C.S., Aitken H.H. // Pharmacotherapy-1990-Vol.10, N 6.-P.127-131.

113. *Kleiman R.L., Lipman A.G., Hare B.D.* A Comparison of Morphine Administred by Patient-Controlled Analgesia and Regularly Scheduled Intramuscular Injection in Severe, Postoperative Pain// J.Pain.Symptom Management//1988 - Vol.3 (1) - pp.15-22.

114. *Kluger M.T., Owen H.* Patients' expectations of Patient-controlled analgesia// Anaesthesia // 1990 Dec. - 45(12) - pp.1072-4.

115. *Kuhn S., Cooke K., Collins M., et al.* Perception of pain relief after surgery// Br.Med.J. - 1990-V. 300 - p.303-307.

116. *Kwan J.W.*// High-Technology I.V. Infusion devices.// Am.J.Hosp.Pharm.// 1989 Feb.-46(2)- pp.320-35.

117. *Laitinen J., Nuotinen* // Intravenous Diclofenac coupled with PCA fentanil for pain relief after total hip replacement// Anaesthesiology // 1992 Feb. - 76 (2) - pp. 194-8.

118. *Lake C.E., Duckworth E.N., DiFazio C.A. et al.* Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease.// Anaesth-1982-V. 57 - p.498-503

119. *Leander J.D.* Buprenorphine is a potent kappa-opioid receptor antagonist in pigeons and mice// Eur.J.Pharmacol.-1988-N3-p.457-461

120. *Lebedeva R.N., Nikoda V.V., Petroff R.O.*// Postoperative analgesia with Tramadol, Ketorolak and their combination: Comparison of efficacy and safety The 9-th European Congress of Anaesthesiology. Ierusalim. Abs. 1994, p.11

121. *Lin W.D., Aitkenhead A.R.*// Comparison of contemporaneous and retrospective assessment of postoperative pain using the visual analogue scale. Br. J. Anaesth - 1991 - Vol.67 - pp. 768-761.

122. *Lutz L.J., Lamer T.J.* Management of postoperative pain: review of current techniques and methods// Mayo Clinic Proceedings -1990-65:584-596.

123. *Macintyre P.E., Runciman W.B., Webb R.K.*// An acute pain service in an Australian teaching hospital: the first year.// Med.J.Aust. - 1990 - Oct.1 - 153(7) - pp. 417-21.

124. *Magruder M.R., Delaney R.D., DiFazio C.C.* Reversal of narcotic-induced respiratory depression with nalbuphine hydrochloride// Anesthesiol.Rev.-1982-N. 9- p.34-37.

125. *MakJennes C.*// Cancer Ward// New Society//1976- 36 - pp. 232

126. *McGrath D., Thurston N., Wright D., Preshaw R., Fermin P.* Comparison of one technique of patient-controlled postoperative analgesia with intramuscular meperidine. Pain.-1989-Vol.37-pp.265-270.

127. *McQuay H.J., Bullingham R.E., Moore R.A.* Life Sciences.-1981.-Vol.28.- P. 2513-2517.

128. *McQuay H.J., Jadad A.R., Carroll D.*// Wiesebaden.-1991.-P.84-94.

129. *Merry A.F., Wardali G.J., Cameron R.J.* Prospective, controlled, double-blind study of I.V. Tenoxicam for analgesia after thoracotomy.// Br.J.Anaesth.// 1992 Jul - 69(1) - pp.92-94. Merry A.F., Wardall G.J. Cameron R.J.// Prospective, controlled double-blind study of i.v. tenoxicam for analgesia after thoracotomy.- Br.J.Anaesth. -1992-Vol.62-pp.92-94.

130. Meyer G.S., Eagle K.A. Patient-controlled analgesia masking pulmonary embolus in a postoperative patient// Crit.Care Med.// 1992 Nov - 20(11) - pp.1619-21.

131. Meyers J.R., Lambeck L., O'Kane H. et al: Changes in functional residual capacity of the lung after operation // Arch.Surg. - 1975 -110:576

132. Meyers FH, Jawetz E., Goldfien A. Antiperetic analgesics//In Drawer L (Ed) Review of Medical Pharmacology, 6th ed., pp.291, Lange Medical Publication, Los Altos, 1978

133. Miller R.R. Evaluation of nalbuphine hydrochloride.// Am.J.Hosp.Pharm.-1980-N.7- p.942-949.

134. Mowbray M.J., Gaukroger P.B.// Long-term patient-controlled analgesia in children// Anaesthesia// 1990 Nov - 45 (11) - pp.941-3.

135. Nelles J., Wolter E., Jost U. PCA mit Buprenorphin-Ubelkeit und Erbrechen ein ungelöstes Problem// Anaesthesist-1995- Vol.44-Suppl. 2- s.271

136. Notcutt W.G., Knowles P., Kaldas R// Overdose of opioid from patient-controlled analgesia pumps// Br.J.Anaesth.//1992 Jul. - 69(1) - pp.95-7.

137. Owen H., McMillan V., Rogowski D. Postoperative pain therapy// Pain-1990.- Vol.41- P.33-307.

138. Parker R.K., Holtmann B., White P.F.//Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy//Anaesthesiology// 1992 Mar. - 76(3) - pp.362-7.

139. Parker R.K., Holtmann B., Smith J. et al. // Use of ketorolac after lower abdominal surgery. Effect on analgesic requirement and surgical outcome.- Anesthesiology-1994-80-P.6-12.

140. Patt A.B.// PCA: Prescribing analgesia for home management of severe pain// Geriatrics// 1992 Mar. - 47(3) - pp.69-72, 84.

141. Perttunen K., Kalso E., Heinonen J. et al.// I.V. Diclofenac in post-thoracotomy pain.// Br.J.Anaesth.//1992 May - 68(5) - pp.474-80.

142. Pflug A.E., Bonica J.J.// Physiology and control of postoperative pain.// Arch.Surg. - 1977 - 112 :773.

143. Ponder D.R., Steward D.J.// Postoperative analgesia: Opioid infusions in infants and children.//Can.J.Anaesth.//1992 Nov. - 39(9)- pp.969-74.

144. Porter J., Jick H.// Addiction rare in patients treated with narcotics (letter) // N. Engl. J. Med. // 1980 - 302 - p.123

145. Quелlette R.D. Double-blind, multiple-dose comparison of buprenorphine and meperidine for postoperative pain following major abdominal surgery.//Cur.Ther.Res. - 1989-V.46-p.352-354.

146. Rabinov M., Rosenfeldt F.L., McLean A.J. A. double-blind comparison of relative efficacy, side effects and cost of buprenorphine and morphine in patients after cardiac surgery.// Aust. N.Z.J.Surg.-1987-N.4-p.227-231.

147. Raj P.P.//Epidemiology of pain. In:Practical Management of Pain. Raj P.P.(Ed). Chicago, Year Book Medical Publishers.-1986-pp.14-19.

148. Remetz M.S., Cabin H.S. Analgesic therapy in acute myocardial infarction // Cardiol. Clin. - 1988. - 6 (1). - P. 29-36.

149. Rettig G., Kropp J.// Analgetische Wirkung von Tramadol beim akuten Myocardinfarkt// Therapiewoche 1980; Vol.30- pp.5561-5566

150. F
nalbuphine
151. R
1992 Apr.
152. R
of lornoxic
trolled con
153. S
154. S
155. Se
156. S
Ketorolac
relief// J.C
157. S
ic effects
№1-p.63-
158. S
trolled an
S.Afr.Med.
159. S
drugs in
September
160. S
pp.233-23
161. Sn
1992 - 12(
162. Sp
compariso
163. Sp
lac with an
Haemostas
164. Sn
usage in th
165. St
Study with
1-2-pp.56
166. St
trolled ana
ileus after
pp.1434-6
167. S
operativen
168. S
chronic ca
J.Clin.Onc

150. Romagnoli A., Keats A.S. Ceiling effects for respiratory depression by nalbuphine// Clin.Pharm.Ther.-V.27.- p.478-485
151. Rosenberg M. Patient-controlled analgesia. // J. Oral -Maxillofac.Surg.// 1992 Apr. - 50(4) pp.386-9.
152. Rosenow D.E., van Krieken I., Stolke D. et al. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain: a placebo-controlled comparison. // Clin. Drug Invest. - 1996 - 11 - pp.11-19.
153. Schou J. Prehospital emergency medicine. - Germany. - 1992.
154. Sechzer P.H.//Excerpta Medica.- 1968 - Vol. 1970- P. 941-950.
155. Sechzer P.H.//Anesth. Analg.- 1971 - Vol. 50. -P. 1-10.
156. Sevarino F.B., Sinatra R.S., Paige D.// The efficacy of intramuscular Ketorolac in combination with intravenous PCA morphine for postoperative pain relief// J.Clin.Anesth.//1992 Jul-Aug.- 4(4) - pp.285-8.
157. Sganzerla P., Cippola C., Della-Bella P. et al. Analgesic and hemodynamic effects of buprenorphine in acute infarction of the heart// Jpn.Heart J.-1987- №1-p.63-71.
158. Shipton F.A., Befton A.G., Minkowitz A.D.// Introducing a patient-controlled analgesia - Based Acute Pain Relief Service into Southern Africa// S.Afr.Med.J.// 1993 Jul - 83(7) - pp.501-5.
159. Smith G. Pain - a general perspective // Opioid agonist / antagonist drugs in clinical practice. Proceedings of a symposium torquay - 28th September, 1983. - Excerpta Medica. - 1984. - P. 3-14.
160. Smith G.// Editorial: Pain after surgery.// Br. J. of An.- 1991-V.67- pp.233-234.
161. Smythe M.//Patient-controlled analgesia: A review.// Pharmacotherapy// 1992 - 12(2) -pp.132-43.
162. Spence A.A., Smith G.// Postoperative analgesia and lung function: A comparison of morphine with extradural block.// Br.J.Anaeth.-1971- 43:144.
163. Spowart K., Greer I.A., McLaren M. et al. Haemostatic effects of ketorolac with and without concomitant heparin in normal volunteers// Thrombosis and Haemostasis-1988-60-P.382-386.
164. Sriwatankul K., Weis O.F., Alloza J.L. et al: Analysis of narcotic analgesic usage in the treatment of postoperative pain. JAMA 1983, pp. 250-926.
165. Stankov G. , Schmieder G., Lechner F.J. et al. Observer-Blind Multicentre Study with Dipyrone Versus Tramadol in Postoperative Pain// Eur.J.Pain -1995- 16- 1-2-pp.56-63
166. Stanley B.K., Norle M.J., Gilliland C. et al. Comparison of patient-controlled analgesia versus intramuscular narcotics in resolution of postoperative ileus after radical retropubic prostatectomy//J.Urol.-1993 Nov.- 150 (5pt.1)- pp.1434-6.
167. Steffen P., Krinn E., Moller A. et al. Metamizol plus Diclofenak zur postoperativen Analgesie/- Anaesthesist-1995- V.44-s.410-411.
168. Swanson G., Smith J., Bulich R. et al.//Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients// J.Clin.Oncol. - 1989 dec. - 7 (12) - pp.1903-8.

169. Tamsen A, Hartvig P., Dahlstrom B. et al. // Patient-controlled analgesia therapy in early postoperative period // *Acta Anaesth Scan* // 1979 - 5 - pp.462-70.
170. Tamsen A, Hartvig P., Fagerlund C. et al. // Patient-controlled analgesia : clinical experience // *Acta Anaesth. Scan.* // 1982 - 26 (suppl. 74) - pp.157-60.
171. Tashiro C., Takenoshita M., Mori T., et al. Clinical evaluation of buprenorphine in postoperative patients-plasma concentrations and effects on the respiratory and circulatory system. // *Masui* -1982- №. 2-p. 182-189.
172. Tempel G., B. von Hundelshausen, W.Reeker // The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system // *Intensive care Med* -1996- 22-1043-1047
173. Tobias J.D., Baker D.K. // Patient-controlled analgesia with fentanyl in children // *Clin.Pediatr.Phila.* // 1992 Mar.-31(3)-pp.177-9.
174. Torres L.M., Coliado F., Almarcha J.M. et al. // Treatment of postoperative pain with intravenous PCA system. Comparison with morphine, metamizole and buprenorphine // *Rev.Esp.Anesthesiol-Reanim.* // 1993 Jul-Aug.-40(4)- pp.181-4.
175. Trouton T.G., Adgey A.A. High dose nalbuphine in early acute myocardial infarction // *Int. j. cardiol.* - 1989.- 23 (1). - P. 53-57.
176. Upton P.M., Befton A.G., Minkowitz H.S. // Patient-controlled analgesia. Its South African Debut in a provincial hospital // *S.Afr.Med.J.* // 1992 Jan.-18-81(2) - pp.7-6.
177. VanDercar D.M., Martinez A.P., De Lissier E.A. // Sleep Apnea Syndromes: A potential Contraindication for Patient-controlled Analgesia // *Anesthesiology* // 1991 - Vol.74- N.3, Mar. - pp.623-24.
178. Vetter T.R. // Pediatric Patient-controlled Analgesia with morphine versus meperidine // *J.Pain Symptom Manage* // 1992 May - 7 (4) - pp. 204-8.
179. Wasylak T.J., Abbott F.V., English M.J. at al. // Reduction of postoperative morbidity following patient-controlled morphine // *Can.J.Anaesth.*- 1990 - Oct.37(7) - pp.726-31.
180. Wheatley R.G., Shepherd D., Jackson I.J. et al. // Hypoxaemia and pain relief after upper abdominal surgery: comparison of I.M. and Patient-Controlled Analgesia // *Br.J.Anaesth.* // 1992 Dec.-69(6) - pp.558-61.
181. White P.F. // Subcutaneous-PCA: An alternative to I.V.-PCA for postoperative pain management // *Clin.J.Pain* // 1990 Dec - 6(4) - pp.297-300.
182. Wolman R.L., Shapiro J.H. In *Critical Care*, Ed. by Taylor R.W., Shoemaker W.C. // *Pain Management in Critically Ill* // 1991 - pp.417-450.
183. Wood M. Opioids agonists and antagonists. In: Wood M, ed. *Drugs and anesthesia pharmacology for anesthesiologists*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 1 29-78
184. Zelis R., Mansour E.J., Capone R.J., Mason D.T. The cardiovascular effects of morphine // *J. Clin. Invest.* - 1974. - 54. - P. 1247-1258.
185. Zimmermann D.I., and Stewart J. Postoperative pain management and acute pain service activity in Canada // *Can.J.Anaesth.* // 1993 Jun - 40(6), pp.568-75.
186. Zsigmond E.K., Durrani Z., Barabas E. et al. // Endocrine and hemodynamic effects on fentanyl-induced respiratory depression by nalbuphine. // *Anesth.Analg.*-1987-V.66- p.421-426.

Оглав

Предис

Список

Глава 1.

1.

1.

Глава 2.

Глава 3.

3.

3.

3.

3.

3.

Глава 4.

4.

4.

Заключ

Прилож

паренте

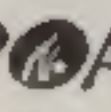
Список

Оглавление

Предисловие	3
Список сокращений	6
Глава 1. Опиоидные анальгетики	7
1.1 Современное состояние проблемы фармакотерапии острой боли	7
1.2 Дифференцированный подход к клиническому применению бупренорфина, налбуфина, буторфаноло и трамадола	18
1.2.1 Сравнительная оценка обезболивающей эффективности.....	18
1.2.2 Сравнительная оценка влияния опиоидных анальгетиков на легочную вентиляцию и показатели метаболизма (PO_2 , $ВСО_2$)	21
1.2.3 Сравнительная оценка влияния опиоидных анальгетиков на системную гемодинамику.....	27
1.2.4 Оценка переносимости бупренорфина, буторфаноло, налбуфина и трамадола. Нежелательные явления	39
Глава 2. Нестероидные противовоспалительные и другие ненаркотические анальгетики в лечении острой боли	44
Глава 3. Контролируемая пациентом аналгезия	76
3.1 Основные преимущества метода по сравнению со стандартными схемами назначения анальгетиков.....	76
3.2 Методика проведения	82
3.3 Сравнительная оценка применения опиоидных анальгетиков методом КПО.....	90
3.4 Безопасность метода КПО. Нежелательные эффекты	113
3.5 КПО неопиоидными анальгетиками	116
Глава 4. Фармакотерапия острой боли в условиях оказания скорой и неотложной медицинской помощи	121
4.1 Современное состояние проблемы.....	121
4.2 Результаты исследований при обезболивании трамадолом, налбуфином, бупренорфином, морфином и метамизолом	123
Заключение	167
Приложение. Перечень основных анальгетических средств для парентерального применения, доступных в РФ	172
Список литературы	173

Научно-практическое издание
Лебедева Рената Николаевна
Никода Владимир Владимирович
Фармакотерапия острой боли

Редактор Л.И.Круглова
Корректор Б.Б. Кузнецова

АИР  **АРТ** Лицензия ЛР №021027 от 04.01.96.

Тел./факс: (095) 157-48-97, 198-88-50

Формат 60x90/16 Печ. л. 12. Заказ № 1665

Типография ОАО "Внешторгиздат"
127576 Москва, Илимская ул, 7



ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОЙ БОЛИ